



Vyloy (zolbetuksymab)
we wskazaniu:
w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą
pochodne fluoropirymidyny i platyny,
do leczenia w pierwszej linii u dorosłych
pacjentów z miejscowo zaawansowanym
nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2
ujemnym gruczolakiem żołądka lub
połączenia żołądkowo-przłykowego
(ang. *gastro-oesophageal junction*, GEJ)
wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2.

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2024

Nr: WS.425.1.2024.27

Data ukończenia: 07.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
PODSUMOWANIE	6
1 KLUCZOWE INFORMACJE	8
1.1 Przedmiot analizy	8
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	8
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	8
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	9
1.5 Ocena siły interwencji.....	9
1.6 Ocena ekonomiczna.....	11
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	12
2 PRZEDMIOT ANALIZY	14
2.1 Informacje podstawowe	14
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	15
2.2.1. Przeciwwskazania.....	15
2.2.2. Diagnostyka	15
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	16
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	17
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	17
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	17
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	18
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	19
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	20
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	20
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	22
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	22
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	24
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	26
4.1 Szacowanie wielkości populacji	26
4.1.1. Opis metodyki	26
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	27
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	27
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	28
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	28
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	28
5.3 Opis badań	29
5.4 Kryteria populacji docelowej.....	32
5.5 Ocena jakości badań.....	36

5.5.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	36
5.5.2.	Opis komparatora.....	37
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	37
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	38
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	38
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	38
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	39
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	40
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	40
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	50
6.3	Podsumowanie siły interwencji	53
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	55
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	55
7.1.1.	Założenia	55
7.1.2.	Dane wejściowe	56
7.1.3.	Wyniki	57
7.2.	Model farmakoekonomiczny	58
7.2.1.	Metodyka	58
7.2.2.	Założenia	59
7.2.3.	Dane wejściowe	59
7.2.4.	Wyniki	61
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	64
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	66
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej	68
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	70
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	70
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	70
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	70
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	70
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	70
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	71
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	72
9.1.	Populacja docelowa	72
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	72
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	72
10.	PIŚMIENNICTWO	73
11.	ZAŁĄCZNIKI	75
11.1.	Fragmenty EPAR	75
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	76

11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	77
11.3.1 Opinia Pani dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej	77
11.3.2. Opinia Pani Igi Rawickiej, Prezes Fundacji EuropaColon Polska	80
11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	84
11.5. Strategie wyszukiwania publikacji	86
11.6. Diagram selekcji publikacji	87
11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA	87
11.8. Diagram selekcji analiz HTA	88

WYKAZ SKRÓTÓW

5-FU	5-fluorouracyl
ADCC	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciała (ang. <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
ALP	fosfataza zasadowa
ALT	aminotransferaza alaninowa
ANC	bezwzględna liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
BOR	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best objective response</i>)
BSA	powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
CAPOX	(kapecytabina + oksaliplatyna)
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency; L'Agence des médicaments du Canada</i>
CDC	cytotoksyczność zależna od dopełniacza (ang. <i>complement-dependent cytotoxicity</i>)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLDN18.2	kładyna 18.2
CPS	łączny wynik wartości dodatnich (ang. <i>Combined Positive Score</i>)
CPT-11 + FU/LV	(irynotekan + folinian wapniowy + fluorouracyl)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
DCF	(docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DPD	dehydrogenaza dihydropyrimidynowa (ang. <i>dihydropyrimidine dehydrogenase</i>)
ECF	(epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ECX	(epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina)
ELF	(folinian wapniowy + etopozyd + fluorouracyl)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOX	(epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz EuroQol-5 Dimensions-5 Levels
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FOLFOX	(kwas folinowy, 5-FU, oksaliplatyna)
FUP	(fluorouracyl + cisplatyna)
GEJ	połączenie żołądkowo – przełykowe (ang. <i>gastro-oesophageal junction</i>)
GGN	górna granica normy

HBV	wirusem zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCV	wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HER2	Receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
IRC	niezależny centralny przegląd (ang. <i>independent central review</i>)
KE	Komisja Europejska
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NE	niemożliwe do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PD-L1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PF	funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRO	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RMST	(ang. <i>restricted mean survival time</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
TB	bilirubina całkowita (ang. <i>total bilirubin</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TTCD	czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia (ang. <i>time to first confirmed deterioration</i>)
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
XP	(kapecytabina + cisplatyna)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce we wskazaniu: nowotwór złośliwy żołądka (C16.0 – C16.9):
 - DCF (docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl);
 - ECF (epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl);
 - ECX (epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina);
 - EOX (epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina);
 - CPT-11 + FU/LV (irynotekan + folinian wapniowy + fluorouracyl);
 - XP (kapecytabina + cisplatyna);
 - FUP (fluorouracyl + cisplatyna);
 - ELF (folinian wapniowy + etopozyd + fluorouracyl);
 - CAPOX (kapecytabina + oksaliplatyna);
 - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) w skojarzeniu z oksaliplatyną oraz niwolumabem;
 - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) w skojarzeniu z oksaliplatyną lub cisplatyną oraz pembrolizumabem.
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto chemioterapię opartą na pochodnych fluoropirymidyny i platyny.

2. Siła interwencji

- Skuteczność:

Badanie SPOTLIGHT (zolbetuksymab+mFOLFOX6 / placebo+mFOLFOX6)

- Stratyfikowany HR związany z OS był równy 0,784 (95% CI: 0,644; 0,954). HR <1 wskazuje na przewagę interwencji jako związanej z dłuższym przeżyciem całkowitym niż w przypadku komparatora.
- Wskaźnik zgodności w zakresie wypełniania instrumentów PRO był podobny w obu ramionach leczenia.
- Wynik HR związany z PFS osiągnął istotność statystyczną i wyniósł 0,734 (95% CI: 0,591; 0,910).
- Wyniki ORR i DoR oparte są na niepotwierdzonych odpowiedziach i nie wskazują na występowanie znaczących różnic między ramionami leczenia.

Badanie GLOW (zolbetuksymab+CAPOX / placebo+CAPOX)

- Stratyfikowany HR związany z OS był równy 0,763 (95% CI: 0,622; 0,936).
- Wskaźnik zgodności w zakresie wypełniania instrumentów PRO był podobny w obu ramionach leczenia.
- Wynik HR związany z PFS osiągnął istotność statystyczną i wyniósł 0,689 (95% CI: 0,552; 0,860).
- Podobnie jak ORR, wyniki DoR również oparte są na niepotwierdzonych odpowiedziach. Dodatkowo wyniki nie wskazują na występowanie znaczących różnic między ramionami leczenia.
- Bezpieczeństwo:
 - Zgodnie z analizą zintegrowaną, odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) był wyższy w ramieniu interwencji (99,2%).
 - Zarówno odsetek ciężkich TEAEs (interwencja: 46,0% vs komparator 46,5%) oraz tych prowadzących do śmierci (interwencja: 9,2% vs komparator 10,6%) był wyższy w ramieniu komparatora.

3. Jakość dowodów naukowych

Badanie SPOTLIGHT

- Zgłoszono 21 incydentów odślepiania w obu badaniach. Jednak żaden z przypadkowych incydentów odślepiania nie spowodował ujawnienia przydziału uczestnika do leczenia.
- Przypadki zastosowania dawki nasycającej (800 mg/m²) zamiast dawki podtrzymującej (600 mg/m²) zolbetuksymabu.
- Przypadki podawania mFOLFOX6 w odstępie krótszym niż 12 dni.

- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym;
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
- Badanie wciąż trwa (wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji nie są dojrzałe).

Badanie GLOW

- Zgłoszono 21 incydentów odśledzenia w obu badaniach. Jednak żaden z przypadkowych incydentów odśledzenia nie spowodował ujawnienia przydziału uczestnika do leczenia.
 - Zidentyfikowano odstępstwa od protokołu, które dotyczyły niewłaściwego leczenia lub nieprawidłowych dawek (w szczególności kapecytabiny).
 - Zarejestrowano przypadki używania nieprawidłowego materiału infuzyjnego do podawania zolbetuksymabu/placebo.
 - Większość pacjentów była rasy azjatyckiej (62,7%);
 - Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym;
 - Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
 - Badanie wciąż trwa (wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji nie są dojrzałe).
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 4 250 (2 320–6 170; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Według wyników z badania SPOTLIGHT

- Liczba osób leczonych rocznie: 2 125 (1 160–3 085; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 3 560 (1 940–5 160; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 1 070 (580–1 550; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 3 070 (1 670–4 450; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.

Według wyników z badania GLOW

- Liczba osób leczonych rocznie: 2 125 (1 160–3 085; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 2 310 (1 260–3 350; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 1 070 (580–1 550; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 2 300 (1 250–3 350; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Vyloy, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2. Zolbetuksymab to chimeryczne przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczce ścisłego połączenia CLDN18.2. Jego mechanizm działania jest odmienny od technologii stosowanych obecnie w leczeniu gruczolakoraka żołądka lub GEJ.

Produkt leczniczy Vyloy posiada obecnie status leku sierocego i został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 19.09.2024 r. Lek oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak żołądka jest piątym najczęściej występującym nowotworem i czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. W Europie ogólny wskaźnik 5-letniego przeżycia dla wszystkich stadiów raka żołądka łącznie oszacowano na 26%. CLDN18.2 jest wysoce specyficznym antygenem różnicowania typu komórkowego, który ulega ekspresji przez zróżnicowane komórki błony śluzowej żołądka w okolicy dołu i podstawy gruczolów żołądkowych. CLDN18.2 ulega ekspresji w wielu ludzkich nowotworach, w tym w gruczolakoraku żołądka i trzustki. Ekspresja CLDN18.2 utrzymuje się po złośliwej transformacji nabłonka żołądka i jest obecna w około 80% pierwotnych gruczolakoraków żołądka. Receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu ulega nadekspresji u około 20% pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka/GEJ. Większość pacjentów ma objawy zaawansowanego stadium raka żołądka w momencie rozpoznania. U pacjentów z chorobą przerzutową wskaźniki przeżycia są znacznie niższe, a szacowany 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 6%.

Żadne z wytycznych nie odnoszą się do ocenianej technologii, z uwagi na to, że zostały one opublikowane przed datą rejestracji zolbetuksymabu. We wszystkich odnalezionych wytycznych zalecane jest zastosowanie chemioterapii w skojarzeniu z fluoropirymidyną (ESMO 2022: I, A; NCCN 2024: kategoria 2A). Dodatkowo wśród pacjentów ze znanym poziomem ekspresji PD-L1 zaleca się w pierwszej kolejności zastosowanie skojarzenia z niwolumabem, w przypadku CPS ≥ 5 (ESMO 2022: I, A; NCCN 2024: kategoria 1) lub pembrolizumabem, w przypadku CPS ≥ 10 (ESMO 2022: II, C; NCCN 2024: kategoria 1).

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT była 1 substancja czynna: niwolumab, dla której wskazanie obejmowało populację pacjentów w leczeniu pierwszej linii, z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne. Należy jednak podkreślić, iż populacja, w której można stosować zarówno zolbetuksymab, jak i niwolumab to chorzy z HER2-ujemnym gruczolakorakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Jednak wskazanie do leczenia niwolumabem obejmuje pacjentów z ekspresją PD-L1 oraz nieznanym statusem CLDN18.2. W ocenianym w niniejszym opracowaniu wskazaniu status PD-L1 nie jest oznaczony natomiast występuje potwierdzona ekspresja CLDN18.2.

W Polsce finansowane są następujące opcje terapeutyczne w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ (ICD-10: C16) oraz bez oznaczonego statusu PD-L1 w pierwszej linii leczenia: kwas folinowy, folinian wapnia, kwas lewofolinowy (składowe schematu FOLFOX) w refundacji aptecznej oraz w ramach chemioterapii: docetaksel, oksaliplatyna, epirubicyna, cisplatyna, trastuzumab i etopozyd. We wskazaniu zawężonym w stosunku do przedmiotowej populacji pacjentów (z ekspresją PD-L1), w ramach programu lekowego B.58 refundowany jest niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie) wg schematu CAPOX lub FOLFOX.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków gruczolakoraka żołądka i GEJ oszacowana została na 4 250 (2 320–6 170) osób rocznie.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Vyloy leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W badaniu SPOTLIGHT mediana PFS wyniosła 11 miesięcy, a w badaniu GLOW 8,2 miesiąca. Wartość estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 21 miesięcy na podstawie danych z badania SPOTLIGHT oraz 13 miesięcy z badania GLOW – należy więc spodziewać się kumulacji pacjentów kwalifikujących się do terapii lekiem Vyloy w kolejnym roku. Dodatkowo założono, że połowa pacjentów przyjmie zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6, a połowa pacjentów w skojarzeniu CAPOX.

Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa przyjmująca zarówno zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6, jak i CAPOX wyniesie ok. 1 070 (580–1 550) osobo-lat. W przypadku pacjentów przyjmujących zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6, w trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 3 740 (2 040–5 420) osobo-lat. W przypadku pacjentów przyjmujących zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX, w trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 2 310 (1 260–3 350) osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci potencjalnie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny. Należy jednak mieć na uwadze fakt, iż do populacji zostali wliczeni pacjenci zarówno z ekspresją jak i brakiem ekspresji PD-L1. W praktyce jednak pacjenci z wykrytą ekspresją PD-L1 zostaną najprawdopodobniej skierowani na leczenie zgodne z aktualnymi zaleceniami oraz dostępnymi opcjami terapeutycznymi objętymi refundacją.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Vyloy u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność kładyny 18.2, leczonych w pierwszej linii, oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach III fazy – SPOTLIGHT oraz GLOW. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki obu badań jest fakt, iż populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych oraz fakt, iż przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym. Dodatkowym ograniczeniem w badaniach GLOW oraz SPOTLIGHT jest fakt, iż zgłoszono ponad 20 incydentów przypadkowego odśledzenia. Dodatkowo w obu badaniach zaobserwowano odstępstwa od protokołu, dotyczące stosowania nieprawidłowych dawek produktów leczniczych oraz niewłaściwego leczenia.

1.5 Ocena siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności

Badanie SPOTLIGHT

Mediana czasu obserwacji dla zaktualizowanej analizy przeżycia całkowitego wyniosła 33,28 (95% CI: 29,27; 37,59) miesiąca dla interwencji (ramię A) oraz 31,38 (95% CI: 28,26; 36,17) miesiąca dla komparatora (ramię B). Różnice wyników związanych z przeżyciem całkowitym w badaniu SPOTLIGHT osiągnęły istotność statystyczną ($p=0,0075$). Stratyfikowany HR (zolbetuksymab vs placebo) był równy 0,784 (95% CI: 0,644; 0,954). $HR < 1$ wskazuje na przewagę interwencji jako związanej z dłuższym OS niż w przypadku komparatora. Zgon został potwierdzony u 69,6% ($n=197$) pacjentów przyjmujących zolbetuksymab oraz u 77% ($n=217$) pacjentów przyjmujących placebo. Pozostałych leczonych, u których nie stwierdzono zdarzenia w postaci zgonu poddano cenzurowaniu. Mediana OS w ramieniu zolbetuksymabu wyniosła 18,23 (95% CI: 16,13; 20,63) miesiąca, natomiast w ramieniu placebo była równa 15,57 (95% CI: 13,67; 16,92) miesiąca.

TTCD, zdefiniowany jako czas do potwierdzonego pogorszenia mierzony był z wykorzystaniem wyników analizy funkcjonowania fizycznego, bólu brzucha i dyskomfortu (OG25-Pain) oraz stosunku ogólnego stanu zdrowia do jakości życia – GHS/QoL (mierzonych za pomocą EORTC QLQ-C30 i QLQ-OG25). Różnice wyników żadnej z analiz nie wykazały istotności statystycznej. Zarówno w przypadku funkcjonowania fizycznego, bólu brzucha i dyskomfortu oraz stosunku ogólnego stanu zdrowia do jakości życia, wyniki HR lub jego górne przedziały ufności wyniosły >1 .

Dane dotyczące jakości życia zebrane zostały z użyciem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORT QLQ-OG25 oraz EQ-5D-5L. Wskaźnik zgodności w zakresie wypełniania instrumentów PRO był podobny w obu ramionach leczenia. Zgodnie z EPAR Vyloy wyjściowe wyniki całkowite i wyniki w podskalach były porównywalne między ramionami leczenia.

Mediana czasu trwania obserwacji PFS wyniosła 18,04 miesiąca (95% CI: 15,28; 23,33) w ramieniu interwencji i 17,91 miesięcy (95% CI: 14,78; 23,75) w ramieniu komparatora. Wynik HR osiągnął istotność statystyczną i wyniósł 0,734 (95% CI: 0,591; 0,910), co wskazuje, iż zastosowanie leczenia zolbetuksymabem w skojarzeniu z mFOLFOX6 wpływa na dłuższy czas wolny od progresji w porównaniu z leczeniem mFOLFOX6. Mediana PFS w ramieniu interwencji była równa 11,04 miesiąca, a w ramieniu komparatora 8,94 miesiąca. Zdarzenie w postaci progresji lub zgonu zostało potwierdzone u 56,2% pacjentów w ramieniu interwencji oraz 66,3% w ramieniu komparatora. Leczonych, u których nie stwierdzono zdarzenia w postaci zgonu lub progresji choroby poddano cenzurowaniu.

Zgodnie z IRC nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ORR między ramionami leczenia. Ponadto wyniki eksploracyjnego punktu końcowego DCR, który obejmuje odsetek pacjentów z chorobą stabilną nie wykazały żadnej poprawy w wyniku dodania zolbetuksymabu do chemioterapii. Podobnie jak ORR, wyniki DoR również oparte są na niepotwierdzonych odpowiedziach. Dodatkowo wyniki nie wskazują na występowanie znaczących różnic między ramionami leczenia.

Eksploracyjna analiza skuteczności w podgrupach w badaniu SPOTLIGHT u pacjentów rasy kaukaskiej HR dla PFS (zgodnie z oceną IRC) wynosił 0,872 (95% CI: 0,653; 1,164), a HR dla OS wynosił 0,940 (95% CI: 0,718; 1,231) dla zolbetuksymabu w leczeniu skojarzonym z mFOLFOX6 w porównaniu z placebo z mFOLFOX6. W związku z czym nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy zastosowania interwencji w porównaniu do komparatora w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej.

Badanie GLOW

Mediana czasu obserwacji dla zaktualizowanej analizy przeżycia całkowitego wyniosła 31,70 (95% CI: 28,19; 33,71) miesiąca dla interwencji (ramię A) oraz 32,95 (95% CI: 29,70; 35,91) miesiąca dla komparatora (ramię B). Różnice wyników związanych z przeżyciem całkowitym w badaniu GLOW osiągnęły istotność statystyczną ($p=0,0047$). HR (zolbetuksymab vs placebo) był równy 0,763 (95% CI: 0,622; 0,936). HR <1 wskazuje na przewagę interwencji jako związanej z dłuższym OS niż w przypadku komparatora. Zgon został potwierdzony u 70,9% ($n=180$) pacjentów przyjmujących zolbetuksymab oraz u 81,8% ($n=207$) pacjentów przyjmujących placebo. Pozostałych leczonych, u których nie stwierdzono zdarzenia w postaci zgonu poddano cenzurowaniu. Mediana OS w ramieniu zolbetuksymabu wyniosła 14,32 (95% CI: 12,09; 16,39) miesiąca, natomiast w ramieniu placebo była równa 12,16 (95% CI: 10,28; 13,76) miesiąca.

TTCD, zdefiniowany jako czas do potwierdzonego pogorszenia w badaniu GLOW również mierzony był z wykorzystaniem wyników analizy funkcjonowania fizycznego, bólu brzucha i dyskomfortu (OG25-Pain) oraz stosunku ogólnego stanu zdrowia do jakości życia – GHS/QoL (mierzonych za pomocą EORTC QLQ-C30 i QLQ-OG25). Różnice wyników żadnej z analiz nie wykazały istotności statystycznej. Zarówno w przypadku funkcjonowania fizycznego, bólu brzucha i dyskomfortu oraz stosunku ogólnego stanu zdrowia do jakości życia, wyniki HR lub jego górne przedziały ufności wyniosły >1 .

Dane dotyczące jakości życia zebrane zostały z użyciem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25, EQ-5D5L oraz podskali STO22. Wskaźnik zgodności w zakresie wypełniania instrumentów PRO był podobny w obu ramionach leczenia. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Vyloy wyjściowe wyniki całkowite i wyniki w podskalach były porównywalne między ramionami leczenia. Przedziały ufności średnich wyników całkowitych i podskal pokrywały się między grupami podczas większości wizyt w okresie leczenia i obserwacji, chociaż nie przeprowadzono formalnych testów statystycznych dla tych miar.

Mediana czasu trwania obserwacji PFS wyniosła 20,57 miesiąca (95% CI: 15,21; 23,62) w ramieniu interwencji i 23,49 miesiąca (95% CI: 10,38; 25,76) w ramieniu komparatora. Wynik HR osiągnął istotność statystyczną i wyniósł 0,689 (95% CI: 0,552; 0,860), co wskazuje, iż zastosowanie leczenia zolbetuksymabem w skojarzeniu z CAPOX wpływa na dłuższy czas wolny od progresji w porównaniu z leczeniem CAPOX. Mediana PFS w ramieniu interwencji była równa 8,21 miesiąca, a w ramieniu komparatora 6,80 miesiąca.

Zgodnie z IRC nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ORR między ramionami leczenia. Ponadto wyniki eksploracyjnego punktu końcowego DCR, który obejmuje odsetek pacjentów z chorobą stabilną nie wykazały żadnej poprawy w wyniku dodania zolbetuksymabu do chemioterapii. Podobnie jak ORR, wyniki DoR również oparte są na niepotwierdzonych odpowiedziach. Dodatkowo wyniki nie wskazują na występowanie znaczących różnic między ramionami leczenia.

Eksploracyjna analiza skuteczności w podgrupach w badaniu GLOW u pacjentów rasy kaukaskiej HR dla PFS (zgodnie z oceną IRC) wynosił 0,891 (95% CI: 0,622; 1,276), a HR dla OS wynosił 0,805 (95% CI: 0,579; 1,120) dla zolbetuksymabu w leczeniu skojarzonym z CAPOX w porównaniu z placebo z CAPOX. W związku z czym nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy zastosowania interwencji w porównaniu do komparatora, w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej.

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

Zgodnie z analizą zintegrowaną, odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był wyższy w ramieniu interwencji (99,2%) w porównaniu z ramieniem komparatora (98,9%). Zarówno odsetek ciężkich TEAEs (interwencja: 46,0% vs komparator 46,5%) oraz tych prowadzących do śmierci (interwencja: 9,2% vs komparator 10,6%) był wyższy w ramieniu komparatora. Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie zintegrowanej, pacjenci częściej doświadczali TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia w ramieniu interwencji (interwencja: 37,3% vs komparator: 32,1%). W badaniu SPOTLIGHT w ramieniu interwencji odnotowano 22 przypadki (7,9%) TEAE prowadzących do śmierci, z czego 4 związane były z przyjmowaniem zolbetuksymabu, podczas gdy w ramieniu komparatora odnotowano 24 przypadki (8,6%) TEAE prowadzących do śmierci, z czego 3 związane ze stosowaniem placebo. W badaniu GLOW w ramieniu interwencji odnotowano 27 przypadków (10,6%) TEAE prowadzących do śmierci, z czego 4 związane były z przyjmowaniem zolbetuksymabu, podczas gdy w ramieniu komparatora odnotowano 32 przypadki (12,9%) TEAE prowadzących do śmierci, z czego 3 związane ze stosowaniem placebo. W badaniu SPOTLIGHT (interwencja: 99,6% vs komparator: 99,6%) odnotowano więcej jakichkolwiek TEAE niż w badaniu GLOW (interwencja: 98,8% vs komparator 98,8%) oraz TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia (SPOTLIGHT: interwencja: 43,0% vs komparator: 38,1%; GLOW: interwencja: 31,1% vs 25,3%). Natomiast w badaniu GLOW odnotowano więcej ciężkich TEAE oraz TEAE prowadzących do śmierci w porównaniu do badania SPOTLIGHT.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zolbetuksymabem były nudności (77,2%), wymioty (66,9%), zmniejszony apetyt (42%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 45% pacjentów leczonych zolbetuksymabem. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były wymioty (6,8%), nudności (4,9%) i zmniejszony apetyt (1,9%). Dwadzieścia procent pacjentów trwale zaprzestało przyjmowania zolbetuksymabu z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były wymioty (3,8%) i nudności (3,3%). Działania niepożądane prowadzące do modyfikacji dawkowania zolbetuksymabu wystąpiły u 60,9% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania dawkowania były wymioty (26,6%) oraz nudności (25,5%).

1.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem zolbetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX, na jednego pacjenta wyniósł dla 4 cykli terapii (ok. 5,6 miesiąca) ok. [redacted] PLN. Koszt leczenia jednego pacjenta terapią skojarzoną zolbetuksymabu z FOLFOX w horyzoncie rocznym (12 miesięcy) wyniósł ok. [redacted] PLN, natomiast do progresji (ok. 21 miesięcy) wyniósł ok. [redacted] PLN.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie dożywotnim przy stosowaniu zolbetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: **0,32** LYG;
- w wariancie optymistycznym: **0,68** LYG;
- w wariancie pesymistycznym: **-0,02** LYG.

Analizę ekonomiczną dla przyjmowania zolbetuksymabu w skojarzeniu z mFOLFOX6 vs mFOLFOX6 przedstawiono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim i [redacted] aktualny próg efektywności kosztowej ok. [redacted] razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG–[redacted] PLN/LYG (dla oczekiwanego LYG [redacted]).

Natomiast oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem zolbetuksymabu w skojarzeniu ze schematem CAPOX, na jednego pacjenta wyniósł dla 4 cykli chemioterapii (ok. 2,8 miesiąca) ok. [redacted] PLN. Koszt leczenia jednego pacjenta skojarzeniem zolbetuksymabu z CAPOX w horyzoncie rocznym (12 miesięcy) wyniósł ok. [redacted] PLN, natomiast koszt do progresji (ok. 13 miesięcy) wyniósł ok. [redacted] PLN.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie dożywotnim przy stosowaniu zolbetuksymabu w skojarzeniu z CAPOX wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: **0,25** LYG;
- w wariancie optymistycznym: **0,58** LYG;
- w wariancie pesymistycznym: **-0,08** LYG.

Analizę ekonomiczną dla przyjmowania zolbetuksymabu w skojarzeniu z CAPOX vs CAPOX przedstawiono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów

dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [] PLN/LYG w horyzoncie dożywności i [] aktualny próg efektywności kosztowej ok. [] razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [] PLN/LYG– [] PLN/LYG (dla oczekiwanego LYG próg [] ok. [] razy).

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W analizie Huang 2023¹, dotyczącej porównania zolbetuksymabu w skojarzeniu z mFOLFOX6 z placebo w skojarzeniu z mFOLFOX6 oszacowano inkrementalne QALY wynoszące 0,41 oraz inkrementalne koszty wynoszące ok. 76 tys. USD (ok. 314 tys. PLN). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów wyniósł ok. 185 tys. USD/QALY (770 tys. PLN/QALY). Ponadto przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, iż prawdopodobieństwo, że ZOL–FO jest opłacalny w porównaniu do PLB – FO wyniosło 0%, przy założonym progu opłacalności. Zgodnie z publikacją Huang 2023 skojarzenie zolbetuksymabu z mFOLFOX6 nie jest efektywne kosztowo w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z CLDN 18.2-dodatnim i HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ.

W analizie Lei 2024², dotyczącej porównania zolbetuksymabu w skojarzeniu z CAPOX z placebo w skojarzeniu z CAPOX oszacowano inkrementalne QALY wynoszące 0,24 oraz 0,23 odpowiednio w analizie z perspektywy płatnika amerykańskiego oraz chińskiego. Inkrementalny koszt wyniósł ok. 197 tys. USD (ok. 815 tys. PLN) oraz ok. 63 tys. USD (ok. 260 tys. PLN) odpowiednio w analizie z perspektywy płatnika amerykańskiego oraz chińskiego. Obliczony ICER w analizie z perspektywy płatnika w USA wyniósł ok. 820 tys. USD/QALY (ok. 3,4 mln PLN/QALY), a ICER w analizie z perspektywy płatnika chińskiego wyniósł ok. 270 tys. USD/QALY (ok. 1,1 mln PLN/QALY). Krzywa akceptowalności opłacalności przy progu wynoszącym 150 000 USD/QALY wykazała prawie 0% prawdopodobieństwo, że zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX (w porównaniu z placebo + CAPOX) będzie opłacalną strategią w Stanach Zjednoczonych. Podobnie w przypadku pacjentów w Chinach prawdopodobieństwo, że zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX jest opłacalną opcją przy progu opłacalności wynoszącym 38 188 USD wynosi 0%. Zgodnie z analizą, aby leczenie zolbetuksymabem w skojarzeniu z CAPOX było opłacalne, zakładana cena zolbetuksymabu musiała zostać obniżona o 83,37% w Stanach Zjednoczonych i 82,25% w Chinach.

Na dzień 16.01.2025 r. odnaleziono jedną rekomendację pozytywną z Francji (HAS) dotyczącą zezwolenia na wcześniejszy dostęp dla zolbetuksymabu we wskazaniu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączeniem przełykowo-żołądkowym, miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym, HER-2-ujemnym, którego guzy mają wynik CLDN 18.2-dodatni i które nie wykazują ekspresji PD-L1 lub, u których guzy wykazują PD-L1 CPS <5 lub którzy nie kwalifikują się do leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1. W decyzji podkreślono, iż choroba ta jest wyniszczająca i rzadka, a zolbetuksymab jest innowacyjną metodą leczenia, ukierunkowaną na CLDN 18.2, zaznaczając jednocześnie, iż pacjenci bez oznaczonego statusu PD-L1 lub nie wykazujący ekspresji PD-L1 nie mają dostępu do innego leczenia.

Dodatkowo odnaleziono informacje o trwającej ocenie z Wielkiej Brytanii, Niemiec oraz Kanady.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego

Badanie SPOTLIGHT

- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Wysoka liczba ocenizowanych pacjentów.

Badanie GLOW

- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.

¹ Huang et. al. *Cost-effectiveness analysis of zolbetuximab plus mFOLFOX6 as the first-line treatment for CLDN18.2-positive, HER2-negative advanced gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma*; Front Pharmacol. 2023 Aug 31;14:1238009. doi: 10.3389/fphar.2023.1238009. PMID: 37719841; PMCID: PMC10500349 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10500349/pdf/fphar-14-1238009.pdf> [dostęp: 16.01.2025].

² Lei et. al. *First-line treatment with zolbetuximab plus CAPOX for CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a cost-effectiveness analysis*; Therap Adv Gastroenterol. 2024 Nov 22;17:17562848241297052. doi: 10.1177/17562848241297052. PMID: 39582898; PMCID: PMC11583495; https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11583495/pdf/10.1177_17562848241297052.pdf [dostęp: 16.01.2025]

-
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
 - Większość pacjentów była rasy azjatyckiej (62,7%).
 - Wysoka liczba ocenianych pacjentów.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Badanie SPOTLIGHT

- Badanie było prowadzone w Polsce (ośrodki znajdowały się w: Warszawie, Lublinie, Ostrołęce, Wieliszewie oraz Brzozowie).
- Rasa biała stanowiła 53,6%.

Badanie GLOW

- Badanie nie było prowadzone w Polsce.

Niepewność dodatkowych danych

Badanie SPOTLIGHT

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (3 560) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.
- Nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy zastosowania interwencji w porównaniu do komparatora w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej w zakresie wyników HR dla OS oraz PFS.

Badanie GLOW

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (2 310) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.
- Nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy zastosowania interwencji w porównaniu do komparatora w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej w zakresie wyników HR dla OS oraz PFS.

Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

Badanie SPOTLIGHT oraz GLOW

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.

Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelach uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnych modeli farmakoekonomicznych.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Vyloy 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; 1 fiolka (GTIN: 05909991558932); 3 fiolki (GTIN: 05909991558925). Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg zolbetuksymabu. Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 20 mg zolbetuksymabu.		
Substancja czynna	zolbetuksymab		
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Vyloy, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction</i> , GEJ) wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2. Kod ICD-10: C16 Nowotwór złośliwy żołądka (C16.0 – C16.9); Kod ICD-11: 2B71.0 Gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego; 2B72.0 Gruczolakorak żołądka.		
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak		
Dawkowanie	Zalecana dawka powinna być obliczona w zależności od powierzchni ciała (ang. <i>body surface area</i> , BSA) w przypadku dawki nasycającej oraz dawek podtrzymujących zolbetuksymabu, jak podano w tabeli poniżej. Zolbetuksymab należy podawać w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę. Czas trwania cyklu w przypadku zolbetuksymabu określa się na podstawie chemioterapii zasadniczej.		
	Tabela 1. Dawkowanie zolbetuksymabu		
	Pojedyncza dawka nasycająca	Dawki podtrzymujące	Czas trwania leczenia
W Dniu 1, Cyklu 1 800 mg/m ² dożylnie.			
		Zaczynając 3 tygodnie po podaniu pojedynczej dawki nasycającej 600 mg/m ² dożylnie co 3 tygodnie lub zaczynając 2 tygodnie po podaniu pojedynczej dawki nasycającej 400 mg/m ² dożylnie co 2 tygodnie.	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
Droga podania	dożylnie		
Mechanizm działania	Zolbetuksymab to chimeryczne (mysie/ludzkie IgG1) przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczce ścisłego połączenia CLDN18.2. Dane niekliniczne sugerują, że zolbetuksymab wiąże się selektywnie z liniami komórek transfekowanymi CLDN18.2 lub wykazującymi endogenną ekspresję CLDN18.2. Zolbetuksymab zmniejsza ilość komórek wykazujących obecność CLDN18.2 poprzez cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciała (ang. <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i> , ADCC) oraz cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. <i>complement-dependent cytotoxicity</i> , CDC). Wykazano, że cytotoksyczne produkty lecznicze zwiększają ekspresję CLDN18.2 na ludzkich komórkach nowotworowych oraz poprawiają indukowane przez zolbetuksymab aktywności ADCC oraz CDC.		
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FX31.		
Status leku sierocego	TAK Decyzja wykonawcza KE z dnia 26 listopada 2010 a mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady. EU/3/10/803.		
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.		
Data dopuszczenia do obrotu	19.09.2024, EU/1/24/1856/001 (1 fiolka 20 mg/ml); EU/1/24/1856/002 (3 fiolki 20 mg/ml).		
Podmiot odpowiedzialny	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holandia		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Vyloy https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyloy-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 15.01.2025] oraz <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 19.11.2024].

Zolbetuksymab to chimeryczne przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczce ścisłego połączenia CLDN18.2. Jego mechanizm działania jest odmienny od technologii stosowanych obecnie w leczeniu gruczolaka żołądka lub GEJ.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: arginina, kwas fosforowy (E338), sacharoza, polisorbat 80 (E 433).
- Stosowanie zolbetuksymabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- Potwierdzona diagnoza miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub GEJ.
- Pacjenci kwalifikujący się do leczenia powinni mieć guza CLDN18.2-dodatniego definiowanego jako $\geq 75\%$ komórek guza wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowego CLDN18, co musi być potwierdzone za pomocą testu do diagnostyki *in vitro* (IVD) oznaczonego znakiem CE, przeznaczonego do tego rodzaju badań. Jeśli test IVD oznaczony znakiem CE nie jest dostępny, można również użyć innego zwalidowanego testu.
- Przed rozpoczęciem leczenia zolbetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny lekarz zlecający leki powinien ocenić ryzyko wystąpienia toksycznego działania na przewód pokarmowy u każdego pacjenta.

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych EPAR Vyloy w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo wykonanie (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *badań przesiewowych w kierunku zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV) oraz wirusem zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV) lub C (HCV);*
- *badań mających na celu wykrycie nieprawidłowości sercowo-naczyniowych;*
- *badań mających na celu wykrycie zaburzeń czynności wątroby, tj. oznaczenie wartości enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej - AST, aminotransferazy alaninowej - ALT i fosfatazy zasadowej - ALP) oraz bilirubiny;*
- *badań mających na celu wykrycie zaburzeń czynności nerek tj. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy lub badanie klirensu kreatyniny;*
- *testu ciążowego w uzasadnionych przypadkach.*

2.2.2.2 Monitorowanie

- Podczas wlewu zolbetuksymabu oraz po nim (przez co najmniej 2 godziny lub dłużej, jeżeli jest to wskazane klinicznie) pacjentów należy monitorować pod kątem reakcji nadwrażliwości z objawami podmiotowym i przedmiotowymi, które wyraźnie sugerują anafilaksję (pokrzywka, uporczywy kaszel, świszczący oddech i ucisk w gardle/zmiana głosu).
- Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji związanych z wlewem, takich jak nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, nadmierne wydzielanie śliny, gorączka, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, dreszcze, ból pleców, kaszel i nadciśnienie.
- W trakcie wlewu i po nim pacjentów należy monitorować oraz postępować zgodnie ze standardem opieki, na przykład stosując środki przeciwwymiotne lub uzupełnianie płynów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

-
- W trakcie wlewu należy ściśle monitorować pacjentów i kontrolować toksyczne działanie na przewód pokarmowy poprzez przerwanie wlewu lub zmniejszenie prędkości wlewu, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub skrócenia czasu leczenia. W trakcie oraz po zakończeniu wlewu pacjentów należy monitorować i leczyć zgodnie ze standardami opieki, w tym z zastosowaniem środków przeciwwymiotnych lub podawaniem płynów w zależności od wskazań klinicznych.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Vyloy, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym, HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2. Zolbetuksymab to chimeryczne przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczce ścisłego połączenia CLDN18.2. Jego mechanizm działania jest odmienny od technologii stosowanych obecnie w leczeniu gruczolakoraka żołądka lub GEJ.

Produkt leczniczy Vyloy posiada obecnie status leku sierociego i został dopuszczony na terenie Unii Europejskiej 19.09.2024 r. Lek oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne³

ICD-10⁴: C16 Nowotwór złośliwy żołądka (C16.1 Dno żołądka, C16.2 Trzon żołądka, C16.3 Ujście odźwiernika, C16.4 Odźwiernik, C16.5 Krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone, C16.6 Krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone, C16.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka, C16.9 Żołądek, umiejscowienie nieokreślone).

ICD-11⁵: 2B71.0 Gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego; **2B72.0** Gruczolakorak żołądka.

Rak żołądka jest piątym najczęściej występującym nowotworem i czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. Szacuje się, że w 2020 r. na całym świecie odnotowano 1,1 miliona nowych przypadków i około 770 000 zgonów z powodu raka żołądka. Zachorowalność i umieralność na raka żołądka jest około 2 razy wyższa u mężczyzn niż u kobiet. W Europie ogólny wskaźnik 5-letniego przeżycia dla wszystkich stadiów raka żołądka łącznie oszacowano na 26%.

CLDN18.2 jest wysoce specyficznym antygenem różnicowania typu komórkowego, który ulega ekspresji przez zróżnicowane komórki błony śluzowej żołądka w okolicy dołu i podstawy gruczolów żołądkowych. Ponadto, CLDN18.2 nie jest wykrywalny w żadnym innym normalnym typie komórek ludzkiego ciała ani na poziomie transkryptu, ani jako białko. CLDN18.2 ulega ekspresji w wielu ludzkich nowotworach, w tym w gruczolakoraku żołądka i trzustki. Ekspresja CLDN18.2 utrzymuje się po złośliwej transformacji nabłonka żołądka i jest obecna w około 80% pierwotnych gruczolakoraków żołądka. Ekspresję CLDN18.2 wykryto w rozlanych i jelitowych gruczolakorakach żołądka. Receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) ulega nadekspresji u około 20% pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka/GEJ.

Większość pacjentów ma objawy zaawansowanego stadium raka żołądka w momencie rozpoznania. U pacjentów z chorobą przerzutową wskaźniki przeżycia są znacznie niższe, a szacowany 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 6%.

Obecnie zalecane terapie pierwszego rzutu w przypadku miejscowo zaawansowanej nieresekcyjnej lub przerzutowej choroby obejmują szkielet chemioterapii (leki cytotoksyczne zawierające fluoropirymidyny i platynę) w połączeniu z terapią zależną od statusu HER2 i PD-L1 CPS:

- W przypadku raka z nadekspresją HER2 opcją leczenia jest chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem.
- W przypadku 80% pacjentów z HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka/GEJ leczeniem jest sama chemioterapia lub, w zależności od statusu PD-L1 CPS, chemioterapia w skojarzeniu z niwolumabem lub pembrolizumabem.

³ EPAR Vyloy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 04.10.2024]

⁴ Kody ICD-10 <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/> [dostęp: 04.10.2024].

⁵ Kody ICD-11 <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/> [dostęp: 04.10.2024].

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.10.2024 r., a zaktualizowano w dniu 15.01.2025 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2 ujemnym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Żadne z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, z wyjątkiem dokumentu NCCN 2024 nie odnoszą się do ocenianej technologii, z uwagi na to, że dokumenty zostały opublikowane przed datą rejestracji produktu leczniczego Vyloy.

Opcje terapeutyczne wymieniane w dokumencie wytycznych PTOK 2015 obejmują chemioterapię oraz chemioradioterapię (w guzach połączenia przełykowo-żołądkowego). Zalecanymi przez wytyczne schematami są:

- DCF (docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl);
- ECF (epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl);
- ECX (epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina);
- EOX (epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina);
- CPT-11 + FU/LV (irynotekan + folinian wapniowy + fluorouracyl);
- XP (kapecytabina + cisplatyna);
- FUP (fluorouracyl + cisplatyna);
- ELF (folinian wapniowy + etopozyd + fluorouracyl).

Wytyczne ESMO 2022 w pierwszej linii terapii również w pierwszej kolejności zalecają chemioterapię opartą na związkach platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną [I, A]. Zastosowanie oksaliplatyny zaleca się wśród starszych pacjentów [I, A]. Wytyczne wspominają również o zastosowaniu irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) wśród pacjentów, którzy nie tolerują leczenia chemioterapią opartą na związkach platyny [II, B]. U chorych na raka gruczołowego połączenia żołądkowo-przełykowego według wytycznych ESMO 2022 w pierwszej kolejności zaleca się zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią (ChT) w przypadku ekspresji PD-L1 z łącznym wynikiem wartości dodatnich (ang. *Combined Positive Score*, CPS) ≥ 5 [I, A] oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z ChT, w przypadku ekspresji PD-L1 CPS ≥ 10 [II, C].

W dokumentach wytycznych praktyki klinicznej NCCN 2024 w leczeniu pierwszej linii pacjentów z HER2-ujemnym oraz CLDN18.2.-dodatnim gruczolakiem żołądka lub GEJ w pierwszej kolejności rekomendowane jest stosowanie skojarzenia zolbetuksymabu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny oraz platyny (Kategoria 1). Dodatkowo w dokumencie wytycznych można odnaleźć, iż rekomendowane jest leczenie fluoropirymidyną (fluorouracylem lub kapecytabiną) w skojarzeniu z oksaliplatyną oraz niwolumabem, wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (kategoria 1). Dla pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 proponowane jest leczenie fluoropirymidyną (fluorouracyl lub kapecytabina) w skojarzeniu z oksaliplatyną lub cisplatyną oraz pembrolizumabem (kategoria 1). Ten sam schemat proponowany jest również pacjentom z ekspresją PD-L1 CPS < 10 (kategoria 2B). U pacjentów, u których poziom ekspresji PD-L1 jest nieznany w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie fluoropirymidyny (fluorouracylu lub kapecytabiny) w skojarzeniu z oksaliplatyną lub cisplatyną (kategoria 2A). Inne rekomendowane przez wytyczne NCCN 2024 (kategoria 2A) opcje obejmują leczenie z zastosowaniem:

- fluorouracylu lub irynotekanu;
- paklitakselu z/lub bez karboplatyny lub cisplatyny;
- docetakselu z/lub bez cisplatyny;
- fluoropirymidyny (fluorouracylu lub kapecytabiny);
- docetakselu, cisplatyny lub oksaliplatyny z fluorouracylem.

Wytyczne ASCO 2023 odnoszą się jedynie do pacjentów posiadających znany status PD-L1. W leczeniu pierwszej linii wśród pacjentów z HER2-ujemnym oraz PD-L1-dodatnim gruczolakorakiem żołądka rekomendowane jest stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ChT oparta na pochodnych fluoropirymidyny i platyny u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 (Jakość dowodów: Umiarkowana; Siła zalecenia: Silna). Dodatkowo wśród pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 rekomendowane jest stosowanie skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny i platyny (Jakość dowodów: Niska; Siła zalecenia: Silna).

Wnioski:

Żadne z wytycznych, z wyjątkiem dokumentu NCCN 2024 nie odnoszą się do ocenianej technologii, z uwagi na to, że zostały one opublikowane przed datą rejestracji zolbetuksymabu. W dokumencie NCCN 2024 w leczeniu pierwszej linii pacjentów z HER2-ujemnym oraz CLDN18.2.-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub GEJ w pierwszej kolejności rekomendowane jest stosowanie skojarzenia zolbetuksymabu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny oraz platyny (Kategoria 1). We wszystkich odnalezionych wytycznych zalecane jest zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny (ESMO 2022: I, A; NCCN 2024: kategoria 2A). Dodatkowo wśród pacjentów ze znanym poziomem ekspresji PD-L1 zaleca się w pierwszej kolejności zastosowanie skojarzenia z niwolumabem, w przypadku CPS ≥ 5 (ESMO 2022: I, A; NCCN 2024: kategoria 1; ASCO 2023: Jakość dowodów: Umiarkowana; Siła zalecenia: Silna) lub pembrolizumabem, w przypadku CPS ≥ 10 (ESMO 2022: II, C; NCCN 2024: kategoria 1; ASCO 2023: Jakość dowodów: Niska; Siła zalecenia: Silna).

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastro-oesophageal junction*, GEJ) wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2. zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Produkt leczniczy Vyloy i substancja czynna zolbetuksymab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inne substancje stosowane w leczeniu pierwszej linii, dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
niwolumab				
132/2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2023 z dnia 27 marca 2023 roku	„Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.	https://bip.aotm.gov.pl/asset/files/zlecenia/mz/2022/132/SRP/U_13_7_8_27032023_s_35_Opdivo_nivolumab_w%20ref_zacz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518, - Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
132/2022	Rekomendacja nr 32/2023 z dnia 31 marca 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	„Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2022/132/REK/2023_03_31_BP_Rekomendacja_nr_32_2023_Opdjvo_publicacja_egz_do_podpisu_RTM_78_26_REOPTR.pdf	„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz analityków:

Dodatkowo odnaleziono informację o ocenie dotyczącej produktu leczniczego Keytruda. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany i zarejestrowany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Wskazanie wnioskowane natomiast zostało zawężone względem wskazania zarejestrowanego do populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego typu I wg klasyfikacji Siewerta u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . W związku z tym, iż wskazanie wnioskowane zostało zawężone do populacji pacjentów, których nie obejmuje wskazanie oceniane w niniejszym raporcie, analitycy Agencji postanowili nie opisywać ww. oceny w tabeli powyżej.

Podsumowanie:

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT była 1 substancja czynna: niwolumab, dla której wskazanie obejmowało populację pacjentów w leczeniu pierwszej linii, z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne. Należy podkreślić, iż populacja, w której można stosować zarówno zolbetuksymab, jak i niwolumab to chorzy z HER2-ujemnym gruczolakorakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego, jednak wskazanie do leczenia niwolumabem obejmuje pacjentów z ekspresją PD-L1 oraz nieznanym statusem CLDN18.2. W ocenianym w niniejszym opracowaniu wskazaniu status PD-L1 nie jest znany natomiast występuje potwierdzona ekspresja CLDN18.2.

Niwolumab jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka, w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksalipatynie lub kapecytabinie) wg schematu CAPOX lub FOLFOX.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - chemioterapia (pochodne fluoropirymidyny i platyny);
 - chemioterapia w skojarzeniu z pembrolizumabem lub niwolumabem dla pacjentów z ekspresją PD-L1.

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - DCF (docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl);
 - ECF (epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl);
 - ECX (epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina);
 - EOX (epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina);
 - CPT-11 + FU/LV (irynotekan + folinian wapniowy + fluorouracyl);
 - XP (kapecytabina + cisplatyna);
 - FUP (fluorouracyl + cisplatyna);
 - ELF (folinian wapniowy + etopozyd + fluorouracyl);
 - CAPOX (kapecytabina + oksaliplatyna);
 - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) w skojarzeniu z oksaliplatyną oraz niwolumabem;
 - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) w skojarzeniu z oksaliplatyną lub cisplatyną oraz pembrolizumabem.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego:
 - zolbetuksymab;
 - mFOLFOX6 (kwas folinowy, 5-FU, oksaliplatyna);
 - CAPOX;
 - EOX.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.⁶ we wskazaniu: Nowotwór złośliwy żołądka (C16.0 – C16.9) obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: folinian wapnia, kwas lewofolinowy (we wskazaniu: nowotwory);
- w ramach chemioterapii:
 - docetaksel;
 - oksaliplatyna;
 - epirubicyna;
 - cisplatyna;
 - trastuzumab;
 - irynotekan;
 - kwas lewofolinowy;
 - folinian wapnia;
 - kapecytabina;
 - etopozyd.

We wskazaniu zawężonym w stosunku do przedmiotowej populacji pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego: B.58 Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego:
 - niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na flupirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie) wg schematu CAPOX lub FOLFOX (dorośli pacjenci z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 w leczeniu I linii).

W innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego: B.58 Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego:

⁶ Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 16.01.2025].

- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami z ekspresją PDL-1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia).

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 2 odpowiedzi, które szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie

Opinia Pani dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej obecna liczba chorych w Polsce z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność kładyny 18.2 wynosi ok. 1500 osób, z czego 50% stanowi odsetek, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. Wśród aktualnie stosowanych technologii medycznych najtańszą stanowi skojarzenie LF6 z BSC. Zgodnie z opinią Konsultanta w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii najskuteczniejszą opcję stanowić będzie skojarzenie CAPOX z Vyloy lub CAPOX z niwolumabem u pacjentów z PD-L1 $>5\%$.

Wśród wymienionych ograniczeń, stanowiących jednocześnie istotną cechę socjodemograficzną pacjentów wskazano, iż w badaniach rejestracyjnych rasa kaukaska stanowiła ok. 50% pacjentów. Rasa kaukaska różni się od azjatyckiej genotypem, więc ocena rzeczywistej korzyści dla rasy kaukaskiej jest istotna. Dla rasy azjatyckiej zaobserwowano lepsze wyniki w zakresie OS oraz PFS.

Konsultant wskazuje, iż istnieje ryzyko nadwrażliwości na lek, z uwagi na to, iż jest to przeciwciało mysio-ludzkie. Stąd, zgodnie z opinią leczenie może być prowadzone w oddziałach do tego przygotowanych i pod nadzorem specjalistycznej kadry medycznej z onkologii klinicznej. Do tej pory nie oceniano podobnych komparatorów, ze zbieżnym mechanizmem działania w ocenianej populacji pacjentów, z HER2-ujemnym gruczolakorakiem wykazującym obecność kładyny 18.2.

Dodatkowo podkreślono konieczność potwierdzenia obecności CLDN18.2. z użyciem testu diagnostyki *in vitro*, co stanowi potencjalne utrudnienie w warunkach podawania ocenianej technologii w Polsce. Zgodnie z opinią należałoby każdemu z pacjentów w IV stadium choroby oznaczyć ten parametr jako podstawowy czynnik selekcyjujący chorych do efektywnego zastosowania ocenianej technologii.

Opinia Pani Igi Rawickiej, Prezes Fundacji EuropaColon Polska

Według Prezes Zarządu 62% pacjentów w momencie diagnozy ma przerzuty regionalne i odległe, z czego odległe stanowią ok. 40%. W przypadku diagnozy na zaawansowanym etapie choroby 5-letni wskaźnik przeżycia w Polsce to ok. 6%. W opinii podkreślono, iż na raka żołądka chorują częściej mężczyźni.

Zgodnie z opinią pacjentom z przerzutowym rakiem żołądka proponuje się chemioterapię, chemioterapię w skojarzeniu z radioterapią lub immunoterapię. Najczęściej stosowaną metodą leczenia spośród wymienionych jest chemioterapia. Wśród negatywnych aspektów obecnie dostępnych terapii wymienione zostały działania niepożądane takie jak: zmęczenie, nudności czy biegunki/zaparcia. Dodatkowo podkreślono, iż dużym wyzwaniem dla pacjentów jest obniżona odporność na zakażenia i zwiększona podatność na krwawienia. Najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii wymienione w opinii zostały wydłużenie czasu do progresji choroby oraz możliwość stosowania chemioterapii w domu.

W opinii podkreślono, iż populacja przedstawiona we wskazaniu rejestracyjnym jest ograniczoną grupą pacjentów.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W tabeli poniżej (Tabela 3) przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

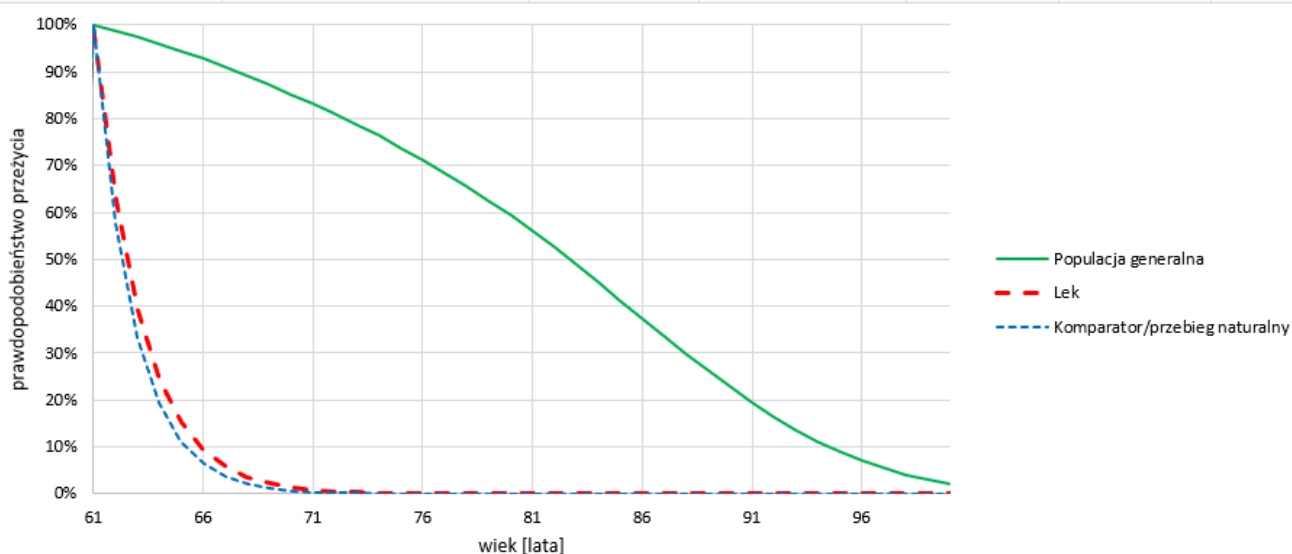
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 21,36. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii (zolbetuksymab + mFOLFOX6) wyniosłyby 18,70, a w przypadku komparatora z badania (placebo + mFOLFOX6) 18,99. Oczekiwane zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 0,29, co stanowi 1% zyskanych lat życia w stosunku do populacji generalnej.

Tabela 3. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dla pacjentów przyjmujących zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	21,36	2,66	2,37
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	18,70	18,99
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,29	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	1%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji w skojarzeniu z mFOLFOX6 oraz komparatora

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W tabeli poniżej (Tabela 4) przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

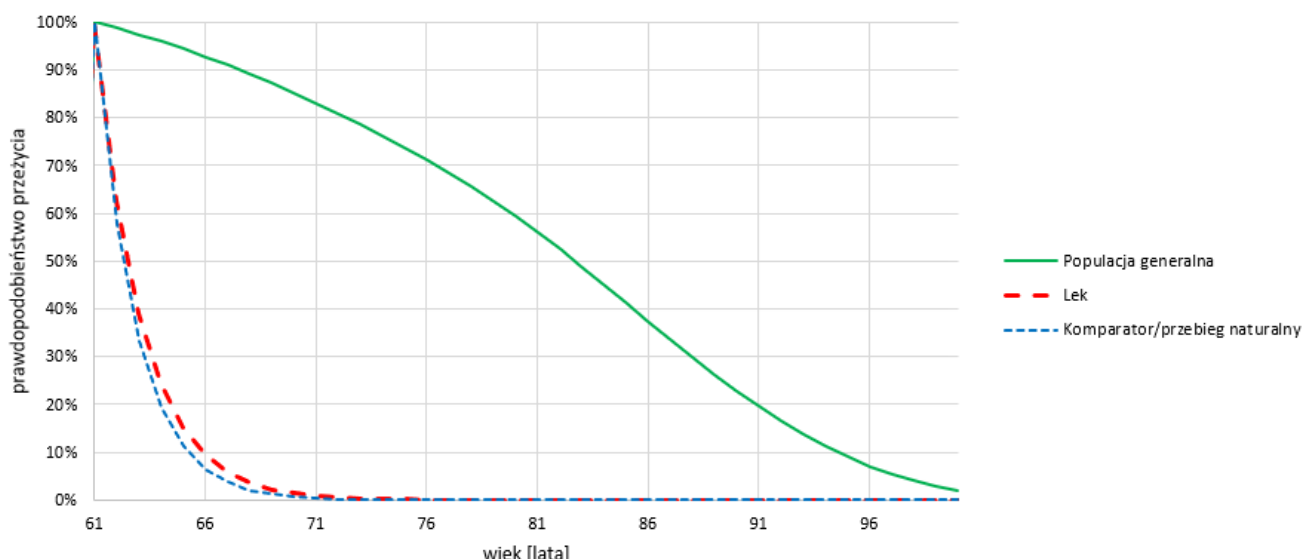
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 21,36. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii (zolbetuksymab + CAPOX) wyniosłyby 19,13, a w przypadku komparatora z badania (placebo + CAPOX) 19,37. Oczekiwane zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 0,24, co stanowi 1% zyskanych lat życia w stosunku do komparatora.

Tabela 4. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dla pacjentów przyjmujących zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	21,36	2,23	1,99
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	19,13	19,37
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,24	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	1%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 2. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji w skojarzeniu z CAPOX oraz komparatora

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak żołądka jest piątym najczęściej występującym nowotworem i czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. W Europie ogólny wskaźnik 5-letniego przeżycia dla wszystkich stadiów raka żołądka łącznie oszacowano na 26%. CLDN18.2 jest wysoce specyficznym antygenem różnicowania typu komórkowego, który ulega ekspresji przez zróżnicowane komórki błony śluzowej żołądka w okolicy dołu i podstawy gruczołów żołądkowych. CLDN18.2 ulega ekspresji w wielu ludzkich nowotworach, w tym w gruczolakoraku żołądka i trzustki. Ekspresja CLDN18.2 utrzymuje się po złośliwej transformacji nabłonka żołądka i jest obecna w około 80% pierwotnych gruczolakoraków żołądka. Receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu ulega nadekspresji u około 20% pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka/GEJ. Większość pacjentów ma objawy zaawansowanego stadium raka żołądka w momencie rozpoznania. U pacjentów z chorobą przerzutową wskaźniki przeżycia są znacznie niższe, a szacowany 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 6%.

Żadne z wytycznych, z wyjątkiem dokumentu NCCN 2024 nie odnoszą się do ocenianej technologii, z uwagi na to że zostały one opublikowane przed datą rejestracji zolbetuksymabu. W dokumencie NCCN 2024 w leczeniu pierwszej linii pacjentów z HER2-ujemnym oraz CLDN18.2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub GEJ w pierwszej kolejności rekomendowane jest stosowanie skojarzenia zolbetuksymabu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny oraz platyny (Kategoria 1). Każde z odnalezionych wytycznych klinicznych zalecają zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny (ESMO 2022: I, A; NCCN 2024: kategoria 2A). Dodatkowo wśród pacjentów ze znanym poziomem ekspresji PD-L1 zaleca się w pierwszej kolejności zastosowanie skojarzenia z niwolumabem, w przypadku CPS ≥ 5 (ESMO 2022: I, A; NCCN 2024: kategoria 1; ASCO 2023: Jakość dowodów: Umiarkowana; Siła zalecenia: Silna) lub pembrolizumabem, w przypadku CPS ≥ 10 (ESMO 2022: II, C; NCCN 2024: kategoria 1; ASCO 2023: Jakość dowodów: Niska; Siła zalecenia: Silna).

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT była 1 substancja czynna: niwolumab, dla której wskazanie obejmowało populację pacjentów w leczeniu pierwszej linii, z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne. Należy podkreślić, iż wspólna część populacji dla zolbetuksymabu i niwolumabu to chorzy z HER2-ujemnym gruczolakorakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego – oznacza to, że niwolumab dodatkowo obejmuje pacjentów z ekspresją PD-L1 oraz nieznanym statusem CLDN18.2. W przypadku ocenianej w niniejszym opracowaniu populacji status PD-L1 nie jest znany, natomiast występuje ekspresja CLDN18.2.

W Polsce finansowane są następujące opcje terapeutyczne w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ (ICD-10: C16) oraz bez oznaczonego statusu PD-L1 w pierwszej linii leczenia: kwas folinowy, folinian wapnia, kwas lewofolinowy (składowe schematu FOLFOX) w refundacji aptecznej oraz w ramach chemioterapii: docetaksel, oksaliplatyna, epirubicyna, cisplatyna, trastuzumab i etopozyd.

We wskazaniu zawężonym w stosunku do przedmiotowej populacji pacjentów (z ekspresją PD-L1), w ramach programu lekowego B.58 refundowany jest niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie) wg schematu CAPOX lub FOLFOX.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16) z 2022 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035, 2040, 2045 i 2050 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań w latach 2015–2022 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet oraz mężczyzn w wieku 20–85+ lat.

Tabela 5. Zachorowania na gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego w latach 2015–2022

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba chorych	5 649	5 550	5 380	5 265	5 264	4 614	4 815	4 915

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 04.11.2024].

Tabela 6. Prognozowana zapadalność na gruczolakoraka żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego w latach: 2020, 2025, 2030, 2035, 2040

Rok	2022	2025	2030	2035	2040	2045	2050
Liczba chorych	8 973	9 310	10 078	10 815	11 399	11 776	12 054

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 04.11.2024].

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe stopnia 2, 3 i 4, po czym zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W zakresie ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, która była najbardziej zgodna z trendami występującymi w badanej populacji. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianu 3 stopnia, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R^2) osiągnął wartość ok. 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na gruczolakoraka żołądka lub GEJ na lata 2024–2027 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN).

Dodatkowo zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Vyloy receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) ulega nadekspresji u około 20% pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka/GEJ. W związku z czym założono, że HER2- występuje u 80% pacjentów. Natomiast ekspresja CLDN18.2 utrzymuje się po złośliwej transformacji nabłonka żołądka i jest obecna w około 80% pierwotnych gruczolakoraków żołądka.

Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na gruczolakoraka żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego

Baza \ Rok	2024	2025	2026	2027
KRN	2 653	2 541	2 428	2 316
Globocan	5 900	5 990	6 082	6 174

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Vyloy leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W badaniu SPOTLIGHT mediana PFS wyniosła 11 miesięcy, a w badaniu GLOW 8,2 miesiąca. Wartość estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 21 miesięcy na podstawie danych z badania SPOTLIGHT oraz 13 miesięcy z badania GLOW – należy więc spodziewać się kumulacji pacjentów kwalifikujących się do terapii lekiem Vyloy w kolejnym roku.

Dodatkowo założono, że połowa pacjentów przyjmie zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6, a połowa pacjentów z CAPOX.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 4 250 (2 320–6 170; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Pacjenci przyjmujący zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6 (według wyników z **badania SPOTLIGHT**)

- Liczba osób leczonych rocznie: 2 125 (1 160–3 085; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 3 740 (2 040–5 420; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 1 070 (580–1 550; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 3 120 (1 700–4 530; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Pacjenci przyjmujący zolbetuksymab z CAPOX (według wyników z **badania GLOW**)

- Liczba osób leczonych rocznie: 2 125 (1 160–3 085; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 2 310 (1 260–3 350; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 1 070 (580–1 550; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 2 300 (1 250–3 350; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków gruczolakoraka żołądka i GEJ oszacowana została na 4 250 (2 320–6 170) osób rocznie.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Vyloy leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W badaniu SPOTLIGHT mediana PFS wyniosła 11 miesięcy, a w badaniu GLOW 8,2 miesiąca. Wartość estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 21 miesięcy na podstawie danych z badania SPOTLIGHT oraz 13 miesięcy z badania GLOW – należy więc spodziewać się kumulacji pacjentów kwalifikujących się do terapii lekiem Vyloy w kolejnym roku. Dodatkowo założono, że połowa pacjentów przyjmie zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6, a połowa pacjentów z CAPOX.

Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa przyjmująca zarówno zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6, jak i CAPOX wyniesie ok. 1 070 (580–1 550) osobo-lat. W przypadku pacjentów przyjmujących zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6, w trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 3 740 (2 040–5 420) osobo-lat. W przypadku pacjentów przyjmujących zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX, w trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 2 310 (1 260–3 350) osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny. Należy mieć na uwadze fakt, iż do populacji zostali wliczeni pacjenci zarówno z ekspresją jak i brakiem ekspresji PD-L1. W praktyce jednak pacjenci z wykrytą ekspresją PD-L1 zostaną najprawdopodobniej skierowani na leczenie zgodne z aktualnymi zaleceniami oraz dostępnymi opcjami terapeutycznymi objętymi refundacją.

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej obecna liczba chorych w Polsce z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność kładyny 18.2 wynosi ok. 1500 osób, z czego 50% stanowi odsetek, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji zolbetuksymab przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie:

Na stronie *ClinicalTrials* odnaleziono łącznie 9 badań klinicznych, w których interwencję stanowił zolbetuksymab stosowany w pierwszej lub kolejnej linii leczenia. Badanie NCT03504397 stanowiło badanie rejestracyjne dla leku Vyloy we wskazaniu w leczeniu pacjentów gruczolakorakiem żołądka lub GEJ. Pięć z odnalezionych badań miały status zakończonych, jednak nie opublikowano dla nich wyników na stronie. Dwa badania (NCT05482893, NCT03505320) są w trakcie rekrutacji pacjentów, a pozostałe dwa, będące głównymi badaniami rejestracyjnymi – SPOTLIGHT oraz GLOW (NCT03504397 oraz NCT03653507) jeszcze trwają, jednak nie rekrutują kolejnych pacjentów. Jedynie badanie rejestracyjne SPOTLIGHT przeprowadzone było w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zolbetuksymabu we wskazaniu do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ wykazującym obecność CLDN 18.2., przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano 16.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego wykazującym obecność kładyny 18.2, leczeni w pierwszej linii.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	zolbetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	bez ograniczeń	
Punkty końcowe	bez ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano 1 publikację opisującą badanie FAST. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań rejestracyjnych produktu leczniczego Vyloy oraz opis badania zidentyfikowanego w ramach przeglądu.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
SPOTLIGHT (NCT03504397) Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Astellas Pharma Europe B.V.	- fazy III, - wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Chile, Kolumbia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Japonia, Korea Południowy, Meksyk, Peru, Polska, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania), - randomizowane (1:1), - podwójnie zaślepione. Mediana czasu obserwacji dla analizy PFS wyniosła 18,04 miesiąca (95% CI: 15,28; 23,33) w ramieniu interwencji oraz 17,91 miesiąca (95% CI: 14,78; 23,75) w ramieniu komparatora. Mediana czasu obserwacji dla analizy OS wyniosła odpowiednio dla interwencji oraz komparatora 33,28 miesiąca (95% CI: 29,27; 37,59) oraz 31,38 miesiąca (28,68; 36,17).	Populację stanowili dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym, HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) z obecnością kładyny (CLDN) 18.2 w leczeniu pierwszego rzutu. <u>Liczba pacjentów:</u> - Ramię A (interwencja): 283; - Ramię B (komparator): 282. <u>Wiek:</u> - Ramię A: mediana 62 lata; - Ramię B: mediana 60 lat. <u>Płeć:</u> - Ramię A: mężczyźni: 62,2%; kobiety: 37,8%. - Ramię B: mężczyźni: 62,1%; kobiety: 37,9%. <u>Rasa:</u> - Ramię A: - Biała: 53,6%; - Czarna lub afroamerykańska: 1,9%; - Azjatycka: 36,8%. - Ramię B: - Biała: 53,0%; - Czarna lub afroamerykańska: 0,8%; - Azjatycka: 38,3%. <u>Waga:</u> - Ramię A: mediana 63,00 (38,0–110,6) kg; - Ramię B: mediana 64,80 (28,5–128,3) kg. <u>Wzrost:</u> - Ramię A: mediana 168 (145–188) cm; - Ramię B: mediana 167,5 (143–196) cm.	Interwencja (ramię A): zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6 <u>Zolbetuksymab:</u> podawany dożylnie w dawce nasycającej 800 mg/m², a następnie w kolejnych dawkach 600 mg/m² co 3 tygodnie (wlew co najmniej 2 godzinny). <u>mFOLFOX6:</u> podawany dożylnie przez 2 godziny lub dłużej w postaci oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² jednocześnie z kwasem filonowym w dawce 400 mg/m² (lub lewofolinianem w dawce 200 mg/m²), następnie 5-FU (5-fluorouracyl) w ciągłej infuzji (bolus) w dawce 400 mg/m², a następnie 5-FU w dawce 2 400 mg/m² przez 46 do 48 godzin. Wszystkie składniki mFOLFOX6 podawano co 2 tygodnie przez 4 lub więcej cykli (3 zabiegi na cykl). Uczestnicy otrzymali do 12 zabiegów mFOLFOX. Po 12 zabiegach (4 cykle) uczestnicy nadal mogli otrzymywać 5-FU i kwas folinowy według uznania badacza, dopóki uczestnik nie spełnił kryteriów przerwania leczenia. <u>Premedykacja:</u> blokery receptora NK-1 oraz 5-HT3. Komparator (ramię B): placebo w skojarzeniu z mFOLFOX 6. <u>placebo:</u> podawane dożylnie we wlewie trwającym co najmniej 2 godziny. <u>mFOLFOX6:</u> dawkowanie takie samo jak w przypadku interwencji (ramię A).	<u>Pierwszorzędowy:</u> przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); - czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia (ang. <i>time to first confirmed deterioration</i>, TTCD); - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); - czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR); - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL); <u>Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa.</u> - liczba i rodzaj zdarzeń niepożądanych, wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe, EKG oraz status sprawności ECOG.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
GLOW (NCT03653507) Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Astellas Pharma Europe B.V.	- fazy III, - wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Argentyna, Kanada, Chiny, Chorwacja, Grecja, Irlandia, Japonia, Korea Południowa, Malezja, Holandia, Portugalia, Rumunia, Hiszpania, Tajwan, Tajlandia, Turcja, Wielka Brytania), - randomizowane (1:1), - podwójnie zaślepienie. Mediana czasu trwania obserwacji PFS wyniosła 20,57 miesiąca (95% CI: 15,21; 23,62) w ramieniu interwencji i 23,49 miesiąca (95% CI: 10,38; 25,76) w ramieniu komparatora. Mediana czasu obserwacji dla analizy OS wyniosła odpowiednio dla interwencji oraz komparatora 31,70 (95% CI: 28,19; 33,71) miesiąca oraz 32,95 (95% CI: 29,70; 35,91) miesiąca.	Populację stanowili dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym, nereselekcyjnym lub przerzutowym, HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) z obecnością kładyny (CLDN) 18.2 w leczeniu pierwszego rzutu. <u>Liczba pacjentów:</u> - Ramię A (interwencja): 254 - Ramię B (komparator): 253 <u>Wiek:</u> - Ramię A: mediana 61 lat; - Ramię B: mediana 59 lat. <u>Płeć:</u> - Ramię A: mężczyźni: 62,6%; kobiety: 37,4%. - Ramię B: mężczyźni: 61,7%; kobiety: 38,3%. <u>Rasa:</u> - Ramię A: - Biała: 37,3%; - Czarna lub afroamerykańska: 0%; - Azjatycka: 62,7%. - Ramię B: - Biała: 36,3%; - Czarna lub afroamerykańska: 0%; - Azjatycka: 63,7%. <u>Waga:</u> - Ramię A: mediana 60,5 (35,5 – 111,2) kg; - Ramię B: mediana 59,55 (21,9 – 100,0) kg. <u>Wzrost:</u> - Ramię A: mediana 165 (145,0 – 189,0) kg; - Ramię B: mediana 165 (141,5 – 189,0) kg.	Interwencja (ramię A): zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX <u>Zolbetuksymab:</u> podawany dożylnie w dawce nasycającej 800 mg/m², a następnie w kolejnych dawkach 600 mg/m² co 3 tygodnie (wlew co najmniej 2 godzinny). <u>CAPOX:</u> podawany dożylnie w postaci oksaliplatyny w dawce 130 mg/m² (wlew przez co najmniej 2 godziny) i kapecytabiny w postaci tabletek doustnych dwa razy na dobę w dawce 1000 mg/m². Oksaliplatyna podawana w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu (co 3 tygodnie); kapecytabina podawana dwa razy dziennie w dniach 1 – 14 każdego 21-dniowego cyklu. Uczestnicy otrzymali do 8 cykli leczenia CAPOX. Po maksymalnie 8 cyklach leczenia oksaliplatyną uczestnicy mogli kontynuować leczenie kapecytabiną według uznania badacza do momentu spełniania przez pacjenta kryteriów przerwania leczenia. <u>Premedykacja:</u> blokery receptora NK-1 oraz 5-HT3. Komparator (ramię B): placebo w skojarzeniu z CAPOX. <u>placebo:</u> podawane dożylnie we wlewie trwającym co najmniej 2 godziny. <u>CAPOX:</u> dawkowanie takie samo jak w przypadku interwencji (ramię A).	Pierwszorzędowy: przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); - czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia (ang. <i>time to first confirmed deterioration</i>, TTCD); - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); - czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR); - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL); <u>Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa.</u> - liczba i rodzaj zdarzeń niepożądanych, wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe, EKG oraz status sprawności ECOG.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
FAST (NCT01630083) <i>Sahin 2021</i> <i>Sahin 2021 materiał suplementarny</i> Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Astellas Pharma Global Development, Inc.	- fazy II, - wieloośrodkowe (Bułgaria, Czechy, Niemcy, Łotwa, Rosja, Ukraina), - randomizowane (1:1), - otwarte. Czas trwania badania: 19 lipca 2012 – 31 stycznia 2019. Mediana czasu obserwacji dla pięciu pacjentów z wizytami kontrolnymi wyniosła 54,7 miesiąca (zakres: 2,3 – 68,2)	Dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ z obecnością kładyny 18.2 w leczeniu pierwszego rzutu. Pacjenci zostali przypisani do 3* ramion leczenia. W ramieniu 1 pacjenci otrzymywali epirubicynę w skojarzeniu z oksaliplatyną oraz kapecytabiną (EOX), w ramieniu 2 pacjenci otrzymywali zolbetuksymab w skojarzeniu z EOX w dawce 800/600 mg/m², a w ramieniu 3 pacjenci otrzymywali zolbetuksymab w skojarzeniu z EOX w dawce 1000 mg/m². <u>Liczba pacjentów: 246</u> - Ramię 1: 84; - Ramię 2: 77; - Ramię 3: 85. <u>Płeć:</u> - Ramię 1: mężczyźni: 66,7%; kobiety: 33,3%. - Ramię 2: mężczyźni: 61,0%; kobiety: 39,0%; - Ramię 3: mężczyźni: 67,1%; kobiety: 32,9%. * Piętnaście miesięcy po rozpoczęciu rejestracji protokół został zmieniony w celu dodania trzeciego ramienia eksploracyjnego do oceny wyższej dawki zolbetuksymabu (1000 mg/m²) w skojarzeniu z EOX. Ponieważ rekrutacja do trzeciego ramienia rozpoczęła się później odnotowano różnice w charakterystyce wyjściowej populacji. W związku z tym analizę trzeciego ramienia uznano za eksploracyjną.	Ramię 1 (EOX): Chemioterapia składała się z 21-dniowych cykli epirubicyny podawanej dożylnie w dawce 50 mg/m², oksaliplatyny podawanej dożylnie w dawce 130 mg/m² w dniu 1 oraz doustnej kapecytabiny w dawce 625 mg/m² dwa razy dziennie przez 21 dni, maksymalnie przez osiem cykli. Ramię 2 (zolbetuksymab 800/600 mg/m² + EOX): <u>Zolbetuksymab:</u> podawany dożylnie w dawce nasycającej 800 mg/m² w dniu 1. cyklu (przed EOX), a następnie w dawce 600 mg/m² w dniu 1. kolejnych cykli. Zolbetuksymab mógł być kontynuowany jako terapia podtrzymująca co 3 tygodnie (Q3W) po zakończeniu EOX, aż do progresji choroby, wycofania zgody lub niedopuszczalnej toksyczności. <u>Chemioterapia:</u> podawana jak w ramieniu 1. <u>Premedykacja:</u> premedykacja przeciwwymiotna przez pierwsze 3 dni każdego cyklu. Dodatkowo pacjenci otrzymywali inhibitor pompy protonowej w celu ochrony błon śluzowych. Ramię 3 (zolbetuksymab 1000 mg/m² + EOX): <u>Zolbetuksymab:</u> podawany dożylnie w dawce 100 mg/m² w dniu 1. Każdego cyklu. <u>Chemioterapia:</u> podawana jak w ramieniu 1.	<u>Pierwszorzędowy:</u> przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR). - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); - czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR); <u>Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa.</u> - liczba pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 16.01.2025], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 16.01.2025].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Zarówno w badaniu GLOW oraz badaniu SPOTLIGHT kryteria włączenia i wykluczenia z badania były takie same, z wyjątkiem jednego kryterium wyłączenia z badania GLOW obejmującego pacjentów leczonych preparatami ziołowymi lub innymi terapiami o znanym działaniu przeciwnowotworowym.

Tabela 10. Kryteria populacji docelowej na podstawie badań rejestracyjnych i ChPL Vyloy

Badania rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Osoby dorosłe (np. ≥ 18 lat w Stanach Zjednoczonych) zgodnie z lokalnymi przepisami w momencie podpisania świadomej zgody.	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Vyloy (...) jest wskazany do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów (...).
Kobieta kwalifikująca się do udziału, jeśli nie jest w ciąży (ujemny wynik testu ciążowego w surowicy podczas badań przesiewowych; kwalifikują się kobiety z podwyższonym stężeniem ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej beta w surowicy i wykazany brakiem ciąży w dodatkowych badaniach) i spełniony jest co najmniej jeden z poniższych warunków: 1. Kobieta niebędąca w wieku rozrodczym; 2. Kobieta będąca w wieku rozrodczym, ale zgadzająca się przestrzegać zaleceń dotyczących antykoncepcji przez cały okres leczenia i przez co najmniej 9 miesięcy po ostatnim podaniu oksaliplatyny i 6 miesięcy po ostatnim podaniu wszystkich innych badanych leków.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> W celu zachowania ostrożności kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia.
Kobieta musi zgodzić się nie karmić piersią począwszy od badań przesiewowych i przez cały okres badania oraz przez 6 miesięcy po ostatnim podaniu badanego leku.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Karmienie piersią</u> Ponieważ wiadomo, że przeciwciała przenikają do mleka ludzkiego, oraz ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, karmienie piersią nie jest zalecane w trakcie leczenia zolbetuksymabem.
Kobieta nie może oddawać komórek jajowych począwszy od badań przesiewowych i przez cały okres badania oraz przez 9 miesięcy po ostatnim podaniu oksaliplatyny i 6 miesięcy po ostatnim podaniu wszystkich innych badanych leków.	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywny seksualnie uczestnik płci męskiej z partnerką (partnerkami) w wieku rozrodczym musi wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim podaniu badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik płci męskiej musi zgodzić się nie oddawać nasienia począwszy od badań przesiewowych i przez cały okres badania oraz przez 6 miesięcy po ostatnim podaniu badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjent płci męskiej z partnerką (partnerkami) w ciąży lub karmiącą piersią musi wyrazić zgodę na zachowanie abstynencji lub stosowanie prezerwatywy przez czas trwania ciąży lub karmienia piersią przez cały okres badania i przez 6 miesięcy po ostatnim podaniu badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnicy musieli mieć: 1. Histologicznie potwierdzone rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub GEJ; 2. Radiologicznie potwierdzona miejscowo zaawansowana nieresekcyjna lub przerzutowa choroba;	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Vyloy, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka

Badania rejestracyjne	ChPL
3. Choroba możliwa do oceny radiologicznej (choroba mierzalna lub niemierzalna zgodnie z RECIST 1.1.);	lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction</i> , GEJ) wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2.
Uczestnicy z guzem wykazującym obecność CLDN 18.2 w $\geq 75\%$ komórek nowotworowych wykazujących umiarkowane do silnego barwienie błonowe.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Kwalifikacja pacjentów</u> Pacjenci kwalifikujący się do leczenia powinni mieć guza CLDN18.2-dodatniego definiowanego jako $\geq 75\%$ komórek guza wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowego CLDN18, co musi być potwierdzone za pomocą testu do diagnostyki in vitro (IVD) oznaczonego znakiem CE, przeznaczonego do tego rodzaju badań. Jeśli test IVD oznaczony znakiem CE nie jest dostępny, można również użyć innego zwalidowanego testu.
Gruzołakorak żołądka lub GEJ HER2-ujemny.	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Vyloy (...) jest wskazany do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczołakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (...).
Stan sprawności ECOG od 0 do 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni w opinii badacza.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnicy spełniający wymogi badań laboratoryjnych: 1. Hemoglobina ≥ 9 g/dL. Pacjenci wymagający transfuzji kwalifikują się, jeśli hemoglobina po transfuzji ≥ 9 g/dL; 2. Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9$ /L; 3. Płytki krwi $\geq 100 \times 10^9$ /L; 4. Albumina $\geq 2,5$ g/dL; 5. Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (GGN) bez przerzutów do wątroby (lub $< 3,0 \times$ GGN w przypadku obecności przerzutów do wątroby); 6. AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN bez przerzutów do wątroby (lub $\leq 5 \times$ GGN z przerzutami do wątroby); 7. Szacowany klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min; 8. Czas protrombinowy / międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) i PTT $\leq 1,5 \times$ GGN (z wyjątkiem osób otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <u>Zaburzenia czynności nerek</u> U pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny [CrCL] ≥ 60 do < 90 ml/min) lub umiarkowanymi (CrCL ≥ 30 do < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita [TB] $\leq$ górnej granicy normy [GGN], a aminotransferaza asparaginianowa [AST] $> GGN$ lub TB > 1 do $1,5 \times GGN$ i dowolne AST).
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Wcześniejsza chemioterapia systemowa z powodu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczołakoraka żołądka lub GEJ. Uczestnicy mogli jednak otrzymać chemioterapię neoadiuwantową lub adiuwantową, immunoterapię lub inne ogólnoustrojowe terapie przeciwnowotworowe, o ile zostały one zakończone co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. Uczestnik mógł być leczony lekami ziołowymi o znanym działaniu przeciwnowotworowym > 28 dni przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
Radioterapia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczołakoraka żołądka lub GEJ ≤ 14 dni przed randomizacją (przy jednoczesnym braku ustąpienia związanej z tym toksyczności).	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze, będące w fazie badań klinicznych w ciągu 28 dni przed datą randomizacji.	Brak odniesienia w ChPL.
Ogólnoustrojowa terapia immunosupresyjna, w tym ogólnoustrojowe kortykosteroidy w ciągu 14 dni przed randomizacją (dozwolona pojedyncza dawka ogólnoustrojowych kortykosteroidów). Pacjenci stosujący fizjologiczną dawkę zastępczą hydrokortyzonu lub jego odpowiednika (zdefiniowaną jako do 30 mg dziennie hydrokortyzonu lub do 10 mg dziennie prednizonu).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania Dawkowanie Przed podaniem

Badania rejestracyjne	ChPL
otrzymujący pojedynczą dawkę ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub otrzymujący ogólnoustrojowe kortykosteroidy jako premedykację do obrazowania radiologicznego z użyciem kontrastu są dozwolone.	Można również rozważyć premedykację z zastosowaniem kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo zgodnie z lokalnymi wytycznymi leczenia, zwłaszcza przed pierwszym wlewem zolbetuksymabu.
Wcześniejsza ciężka reakcja alergiczna lub nietolerancja znanych składników zolbetuksymabu lub innych przeciwciał monoklonalnych, w tym przeciwciał humanizowanych lub chimerycznych. Wcześniejsza ciężka reakcja alergiczna lub nietolerancja na którykolwiek składnik badanego leczenia.	4.3 Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...).
Znany niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD).	Brak odniesienia w ChPL.
Całkowita lub częściowa niedrożność żołądka z uporczywymi/nawracającymi wymiotami. Według oceny badacza u pacjenta występuje znaczne krwawienie z żołądka i / lub nieleczone wrzody żołądka, które wykluczałyby uczestnika z udziału w badaniu.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Środki ograniczające ryzyko przed rozpoczęciem leczenia zolbetuksymabem</u> Przed rozpoczęciem leczenia zolbetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny lekarz zlecający leki powinien ocenić ryzyko wystąpienia toksycznego działania na przewód pokarmowy u każdego pacjenta. Ważne jest proaktywne kontrolowanie nudności i wymiotów, aby ograniczyć ryzyko skróconej ekspozycji na zolbetuksymab lub chemioterapię.
Pacjent ma w wywiadzie pozytywny wynik testu na zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub znane aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (dodatni HBsAg) lub C. W przypadku pacjentów z ujemnym wynikiem HBsAg, ale dodatnim wynikiem przeciwciał rdzenia zapalenia wątroby typu B (HBc Ab), zostanie przeprowadzony test kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) HB, a jeśli wynik będzie dodatni, pacjent zostanie wykluczony. Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego na obecność wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV), ale ujemnym wynikiem testu na obecność kwasu rybonukleinowego (RNA) HCV, kwalifikują się do badania. Pacjenci leczeni z powodu HCV z niewykrywalnymi wynikami wirerii kwalifikują się.	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego, która nie ustąpiła całkowicie w ciągu 7 dni przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
Istotna choroba układu sercowo-naczyniowego, w tym którakolwiek z poniższych: 1. zastoinowa niewydolność serca (zdefiniowana jako klasa III lub IV wg NYHA), zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, angioplastyka wieńcowa, stentowanie, pomostowanie tętnic wieńcowych, incydent naczyniowo-mózgowy lub przełom nadciśnieniowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; 2. Historia klinicznie istotnych arytmii komorowych (tj. utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór lub <i>torsades de pointes</i>); 3. Odstęp QTc > 450 ms dla mężczyzn; odstęp QTc > 470 ms dla kobiet; 4. Wrodzony zespół długiego QT w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym; 5. Zaburzenia rytmu serca wymagające leków antyarytmicznych (uczestnicy z migotaniem przedsionków kontrolowanym przez > 1 miesiąc przed randomizacją kwalifikowali się).	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z historią przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub rakowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z powodu raka żołądka/jelita grubego.	Brak odniesienia w ChPL.

Badania rejestracyjne	ChPL
Pacjent ma znaną obwodową neuropatię czuciową >1 stopnia, chyba że brak głębokich odruchów ścięgnistych jest jedyną nieprawidłowością neurologiczną.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjent przeszedł poważny zabieg chirurgiczny ≤28 dni przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjent nie jest całkowicie wyleczony z poważnego zabiegu chirurgicznego ≤14 dni przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjent cierpi na chorobę psychiczną lub sytuację społeczną, które wykluczałyby zdolność udziału uczestnika w badaniu.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjent ma inny nowotwór złośliwy, w przypadku którego wymagane jest leczenie.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjent ma jakąkolwiek współistniejącą chorobę, infekcję lub stan współistniejący, który zakłóca zdolność uczestnika do udziału w badaniu, co naraża uczestnika na nadmierne ryzyko lub komplikuje interpretację danych.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.10.2024], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03504397?term=spotlight&intr=zolbetuximab&rank=1>, [dostęp: 17.10.2024] i ChPL Vyloy https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyloy-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 15.01.2025]

Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniach rejestracyjnych są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniach SPOTLIGHT oraz GLOW. Charakterystyka Produktu Leczniczego nie odnosi się jednak do niektórych kryteriów włączenia i wykluczenia zastosowanych w badaniach rejestracyjnych. W kryteriach włączenia do badania przedstawione zostały warunki, tj.: oddawanie komórek jajowych/nasienia przed, w trakcie i po leczeniu zolbetuksymabem, znany status ECOG oraz przewidywana długość życia pacjenta. Kryteria wykluczenia, które nie zostały uwzględnione w ChPL to: poddanie się przez pacjenta wcześniejszemu leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub GEJ, stosowanie innych produktów będących w fazie badań klinicznych, znany niedobór DPD, pozytywny wynik testu na HIV lub znane aktywne zakażenie wirusem HBV lub HCV, aktywna choroba autoimmunologiczna lub infekcja wymagająca leczenia, istotna choroba układu sercowo-naczyniowego, przerzuty do OUN czy rakowe zapalenie opon mózgowych.

Przedstawione w EPAR Vyloy kryteria włączenia oraz wykluczenia również nie pokrywają się w całości z kryteriami opisanymi na portalu *clinicaltrials.gov*. Wśród kryteriów włączenia, wymienianych na portalu *clinicaltrials.gov*, które nie pojawiły się w EPAR, można wyróżnić: wyrażenie zgody na stosowanie antykoncepcji oraz zgoda na niekarmienie piersią. Wśród kryteriów wykluczenia z badania różnice obejmowały: obecność obwodowej neuropatii czuciowej, poważne zabiegi chirurgiczne, choroby psychiczne oraz inne nowotwory złośliwe wymagające leczenia oraz jakąkolwiek współistniejącą chorobą, infekcją, zakłócającą zdolność uczestnika do udziału w badaniu.

Komentarz Analityków:

*Dodatkowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozdziale o specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania zolbetuksymabu odnaleziono podrozdział mówiący o pacjentach wykluczonych z udziału w badaniach klinicznych. Zawarte w nim informacje pokrywają się z kryteriami wykluczenia opisanymi na portalu *clinicaltrials.gov* oraz w EPAR Vyloy. Z uwagi na to, że rozdział dotyczył populacji w badaniu rejestracyjnym, a nie populacji, która wpisuje się we wskazanie rejestracyjne, informacji tych nie brano pod uwagę, ponieważ zostały one zawarte w kolumnie dotyczącej badania.*

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0.

Badanie SPOTLIGHT

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Badanie SPOTLIGHT oceniono w oparciu o 5 domen, z czego ryzyko trzech z nich oceniono jako niskie. Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji oceniono jako budzące pewne zastrzeżenia z uwagi na zgłoszenie ponad 20 incydentów odślepiania w obu badaniach. Jednak żaden z incydentów nie spowodował ujawnienia przydziału uczestnika do leczenia.

Dodatkowo pewne zastrzeżenia wzbudziło ryzyko przy pomiarze punktu końcowego z uwagi na rozregulowanie urządzeń monitorujących temperaturę zolbetuksymabu, zastosowanie dawki nasycającej (800 mg/m²) zamiast dawki podtrzymującej (600 mg/m²) oraz podawaniem mFOLFOX6 w odstępie krótszym niż 12 dni.

Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0, ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na budzące pewne zastrzeżenia.

Badanie GLOW

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Badanie GLOW oceniono w oparciu o 5 domen, z czego ryzyko trzech z nich oceniono jako niskie. Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji oceniono jako budzące pewne zastrzeżenia z uwagi na zgłoszenie ponad 20 incydentów odślepiania w obu badaniach. Jednak żaden z incydentów nie spowodował ujawnienia przydziału uczestnika do leczenia.

Dodatkowo pewne zastrzeżenia wzbudziło ryzyko przy pomiarze punktu końcowego z uwagi na odstępstwa od protokołu, które dotyczyły niewłaściwego leczenia lub nieprawidłowych dawek (w szczególności kapecytabiny). Dodatkowo zarejestrowano przypadki używania nieprawidłowego materiału infuzyjnego do podawania zolbetuksymabu/placebo.

Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0, ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na budzące pewne zastrzeżenia.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym SPOTLIGHT zastosowano komparator w postaci placebo w skojarzeniu mFOLFOX6, a w badaniu rejestracyjnym GLOW zastosowanym komparatorem było skojarzenie placebo ze schematem CAPOX.

Z uwagi na to, że placebo zastosowano w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny i platyny (mFOLFOX6 oraz CAPOX), która jest obecnie zalecana w pierwszej kolejności przez wytyczne praktyki klinicznej wśród pacjentów z nieznanym statusem PD-L1 oraz refundowana w warunkach polskich, analitycy Agencji ocenili dobór komparatora jako odpowiedni.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie SPOTLIGHT

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (OS) – drugorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia radiologicznej progresji choroby (ang. *Progressive Disease*, PD) lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej, w ocenie niezależnego centralnego przeglądu (ang. *Independent Central Review*, IRC), zgodnie z RECIST v1.1.
- Jakości życia:
 - Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) – drugorzędowy punkt końcowy, mierzony z użyciem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, QLQ-OG25, ogólnego bólu oraz EQ-5D-5L.
 - Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia (TTCD) – definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego klinicznie istotnego, potwierdzonego pogorszenia, przy użyciu wyników PF, OG25-Pain i GHS/QoL mierzonych za pomocą EORTC QLQ-C30 i QLQ-OG25.
- Wyleczenia:
 - Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź (ang. *Complete Response*, CR) oraz częściowa odpowiedź (ang. *Partial Response*, PR) stanowiły składowe odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR).
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Czas trwania odpowiedzi (DoR) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako okres od pierwszego wystąpienia PR lub CR, do daty PD lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej, w ocenie IRC, zgodnie z RECIST v1.1.
 - Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) – drugorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą ogólną odpowiedź w postaci potwierdzonej CR lub PR, w ocenie IRC zgodnie z RECIST v1.1.
 - PFS2 – eksploracyjny punkt końcowy, zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia PD lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej, w ocenie badacza.
 - Wskaźnik kontroli choroby (ang. *Disease Control Rate*, DCR) – eksploracyjny punkt końcowy zdefiniowany jako odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią (CR lub PR) lub stabilną chorobą przy użyciu RECIST v1.1. oceniony przez IRC.
 - Czas do progresji (ang. *Time To Progression*, TTP) - eksploracyjny punkt końcowy zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do daty progresji choroby, w ocenie IRC, zgodnie z RECIST v1.1.
- Bezpieczeństwa:
 - Bezpieczeństwo i tolerancja na produkt leczniczy mierzone za pomocą zdarzeń niepożądanych, wyników badań laboratoryjnych, parametrów życiowych, EKG oraz stanu sprawności ECOG.

Badanie GLOW

Punkty końcowe są takie same jak dla badania SPOTLIGHT z wyjątkiem dodania do oceny jakości życia pacjentów skali STO22.

-
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) – drugorzędowy punkt końcowy, mierzony z użyciem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, QLQ-OG25, ogólnego bólu, EQ-5D-5L oraz podskali STO22.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

Badanie SPOTLIGHT

- Zgłoszono 21 incydentów odślepiania w obu badaniach. Jednak żaden z przypadkowych incydentów odślepiania nie spowodował ujawnienia przydziału uczestnika do leczenia.
- Przypadki zastosowania dawki nasycającej (800 mg/m²) zamiast dawki podtrzymującej (600 mg/m²) zolbetuksymabu.
- Przypadki podawania mFOLFOX6 w odstępie krótszym niż 12 dni.
- Badanie wciąż trwa (wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji nie są dojrzałe).
- Nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy zastosowania interwencji w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej w zakresie wyników HR dla OS oraz PFS.

Badanie GLOW

- Zgłoszono 21 incydentów odślepiania w obu badaniach. Jednak żaden z przypadkowych incydentów odślepiania nie spowodował ujawnienia przydziału uczestnika do leczenia.
- Zidentyfikowano odstępstwa od protokołu, które dotyczyły niewłaściwego leczenia lub nieprawidłowych dawek (w szczególności kapecytabiny).
- Zarejestrowano przypadki używania nieprawidłowego materiału infuzyjnego do podawania zolbetuksymabu/placebo.
- Większość pacjentów była rasy azjatyckiej (62,7%).
- Badanie wciąż trwa (wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji nie są dojrzałe).
- Nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy zastosowania interwencji w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej w zakresie wyników HR dla OS oraz PFS.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Badanie SPOTLIGHT

- przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym;
- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;

Badanie GLOW

- przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym;
- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Nie dotyczy.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Vyloy u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność kładyny 18.2, leczonych w pierwszej linii, oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach III fazy – SPOTLIGHT oraz GLOW. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki obu badań jest fakt, iż populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych oraz fakt, iż przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym. Dodatkowym ograniczeniem w badaniach GLOW oraz SPOTLIGHT jest fakt, iż zgłoszono ponad 20 incydentów przypadkowego odślepiania. Dodatkowo w obu badaniach zaobserwowano odstępstwa od protokołu, dotyczące stosowania nieprawidłowych dawek produktów leczniczych oraz niewłaściwego leczenia.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W związku z faktem, iż badanie FAST stanowi jedynie informację wspierającą dla głównych badań rejestracyjnych SPOTLIGHT oraz GLOW produktu leczniczego Vyloy, odstąpiono od przedstawienia dla niego szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Badanie SPOTLIGHT

Analiza przeżycia

Mediana czasu obserwacji dla zaktualizowanej analizy przeżycia całkowitego wyniosła 33,28 (95% CI: 29,27; 37,59) miesiąca dla interwencji (ramię A) oraz 31,38 (95% CI: 28,26; 36,17) miesiąca dla komparatora (ramię B).

Różnice wyników związanych z przeżyciem całkowitym w badaniu SPOTLIGHT osiągnęły istotność statystyczną ($p=0,0075$). Stratyfikowany HR (zolbetuksymab vs placebo) był równy 0,784 (95% CI: 0,644; 0,954). HR <1 wskazuje na przewagę interwencji jako związanej z dłuższym OS niż w przypadku komparatora.

Zgon został potwierdzony u 69,6% ($n=197$) pacjentów przyjmujących zolbetuksymab oraz u 77% ($n=217$) pacjentów przyjmujących placebo. Pozostałych leczonych, u których nie stwierdzono zdarzenia w postaci zgonu poddano cenzurowaniu. W ramieniu A (interwencja) cenzurowaniu poddano 30,4% pacjentów, z czego 3,9% w momencie daty odcięcia danych, a w ramieniu B (komparator) 23% pacjentów, z czego 4,6% w momencie daty odcięcia danych (08 sierpnia 2023 r.). W EPAR Vyloy nie podano powodów cenzurowania pacjentów dla analizy OS.

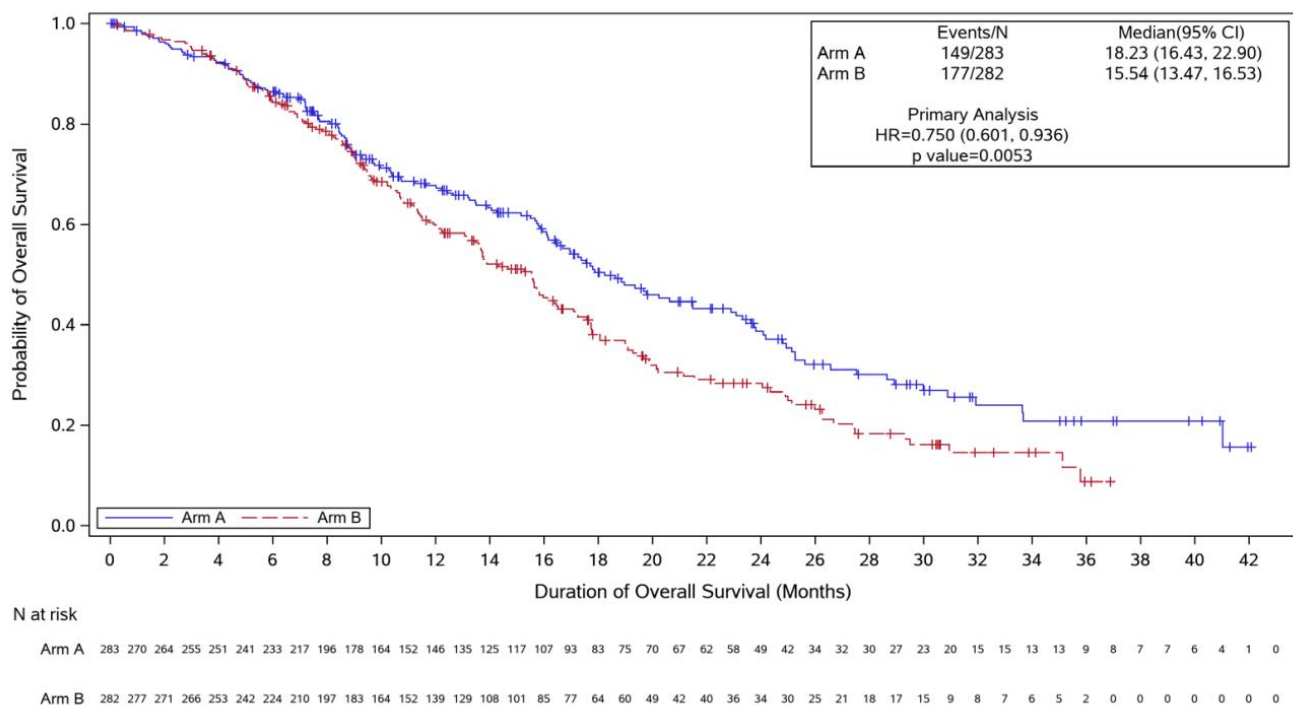
Mediana OS w ramieniu zolbetuksymabu wyniosła 18,23 (95% CI: 16,13; 20,63) miesiąca, natomiast w ramieniu placebo była równa 15,57 (95% CI: 13,67; 16,92) miesiąca.

Szczegółowe dane dotyczące przeżycia całkowitego we wszystkich grupach pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13. Wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu SPOTLIGHT (data odcięcia danych 08 września 2023)

	Ramię A: zolbetuksymab + mFOLFOX6 (N=283)	Ramię B: placebo + mFOLFOX6 (N=282)
Zgony, n (%)	197 (69,6)	217 (77,0)
Cenzurowanie, n (%)	86 (30,4)	65 (23,0)
Cenzurowanie w momencie daty odcięcia danych, n (%)	11 (3,9)	13 (4,6)
Mediana OS (95% CI) [miesiące]	18, 23 (16,13; 20,63)	15,57 (13,67; 16,92)
Przeżycie całkowite w 12. miesiącu (95% CI) [%]	67,36 (61,36; 72,64)	60,65 (54,57; 66,19)
Przeżycie całkowite w 18. miesiącu (95% CI) [%]	50,28 (44,07; 56,16)	39,03 (33,17; 44,84)
Przeżycie całkowite w 24. miesiącu (95% CI) [%]	37,71 (31,68; 43,71)	29,45 (23,99; 35,10)
Przeżycie całkowite w 30. miesiącu (95% CI) [%]	26,83 (21,17; 32,80)	19,37 (14,50; 24,78)
Przeżycie całkowite w 36. miesiącu (95% CI) [%]	20,92 (15,53; 26,87)	13,72 (9,12; 19,26)
Przeżycie całkowite w 42. miesiącu (95% CI) [%]	17,28 (11,99; 23,38)	11,40 (6,89; 17,16)
Przeżycie całkowite w 48. miesiącu (95% CI) [%]	15,55 (10,07; 22,13)	11,40 (6,89; 17,16)
Wartość p	0,0075	
HR (95% CI)	0,784 (0,644; 0,954)	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Vyloy, s. 93 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.10.2024].



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (data odcięcia danych 08 września 2023 r.)
 Źródło: EPAR s. 94 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.10.2024].

Analiza jakości życia

TTCD

TTCD, zdefiniowany jako czas do potwierdzonego pogorszenia mierzony był z wykorzystaniem wyników analizy funkcjonowania fizycznego (ang. *physical functioning*, PF), bólu brzucha i dyskomfortu (OG25-Pain) oraz stosunku ogólnego stanu zdrowia do jakości życia – GHS/QoL (mierzonych za pomocą EORTC QLQ-C30 i QLQ-OG25).

Żadna z analiz nie wykazała statystycznie istotnych różnic, co sugeruje, że brak jest podstaw do wnioskowania o różnicach między populacjami. Zarówno w przypadku funkcjonowania fizycznego, bólu brzucha i dyskomfortu oraz stosunku ogólnego stanu zdrowia do jakości życia, wyniki HR lub jego górne przedziały ufności były większe niż 1.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14. Wyniki TTCD dla analiz PF, bólu brzucha i dyskomfortu oraz GHS/QoL

	Ramię A (N=283)	Ramię B (N=282)
Funkcjonowanie fizyczne (PF)		
Liczba pacjentów, n (%)	283 (100)	282 (100)
Zdarzenia pogorszenia, n (%)	115 (40,6)	102 (26,2)
Cenzurowanie, n (%)	168 (59,4)	180 (63,8)
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia funkcjonowania fizycznego (PF)		
Mediana (95% CI) [miesiące]	10,71 (6,01; NE)	12,32 (9,29; NE)
Wartość p	0,0252	
HR (95% CI)	1,309 (1; 1,713)	
Ból brzucha oraz dyskomfort (OG-25-Pain)		
Liczba pacjentów, n (%)	283 (100)	282 (100)
Zdarzenia pogorszenia, n (%)	38 (13,4)	53 (19,1)
Cenzurowanie, n (%)	245 (86,6)	228 (80,9)

	Ramię A (N=283)	Ramię B (N=282)
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia w wynikach bólu brzucha i dyskomfortu		
Mediana (95% CI) [miesiące]	NYR**	NYR (15,08; NE)
Wartość p	0,0345	
HR (95% CI)	0,679 (0,446; 1,034)	
Stosunek ogólnego stanu zdrowia do jakości życia (GHS/QoL)		
Liczba pacjentów, n (%)	283 (100)	282 (100)
Zdarzenia pogorszenia, n (%)	111 (39,2)	105 (37,2)
Cenzurowanie, n (%)	172 (60,8)	177 (62,8)
Czas do pierwszego pogorszenia w wynikach GHS/QoL		
Mediana (95% CI) [miesiące]	15,44 (6,90; 22,83)	11,83 (8,74; 15,08)
Wartość p	0,1321	
HR (95% CI)	1,168 (0,890; 1,533)	

NE – niemożliwe do oszacowania, (ang. *not estimable*).

NYR – jeszcze nie osiągnięto, (ang. *not yet reached*).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Vyloy, s. 95, 96 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 28.10.2024].

HRQoL

Dane dotyczące jakości życia zebrane zostały z użyciem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORT QLQ-OG25 oraz EQ – 5D5L. Wskaźnik zgodności w zakresie wypełniania instrumentów PRO był podobny w obu ramionach leczenia. Zgodnie z EPAR Vyloy wyjściowe wyniki całkowite i wyniki w podskalach były porównywalne między ramionami leczenia.

Przeżycie wolne od progresji

Mediana czasu trwania obserwacji PFS wyniosła 18,04 miesiąca (95% CI: 15,28; 23,33) w ramieniu interwencji i 17,91 miesiąca (95% CI: 14,78; 23,75) w ramieniu komparatora.

Wynik HR osiągnął istotność statystyczną i wyniósł 0,734 (95% CI: 0,591; 0,910), co wskazuje, iż zastosowanie leczenia zolbetuksymabem w skojarzeniu z mFOLFOX6 wpływa na dłuższy czas wolny od progresji w porównaniu z leczeniem mFOLFOX6.

Mediana PFS w ramieniu interwencji była równa 11,04 miesiąca, a w ramieniu komparatora 8,94 miesiąca.

Zdarzenie w postaci progresji lub zgonu zostało potwierdzone u 56,2% pacjentów w ramieniu interwencji oraz 66,3% w ramieniu komparatora. Leczonych, u których nie stwierdzono zdarzenia w postaci zgonu lub progresji choroby poddano cenzurowaniu.

Szczegółowe dane dotyczące osiągniętego w badaniu rejestracyjnym SPOTLIGHT przeżycia wolnego od progresji przedstawia Tabela 15.

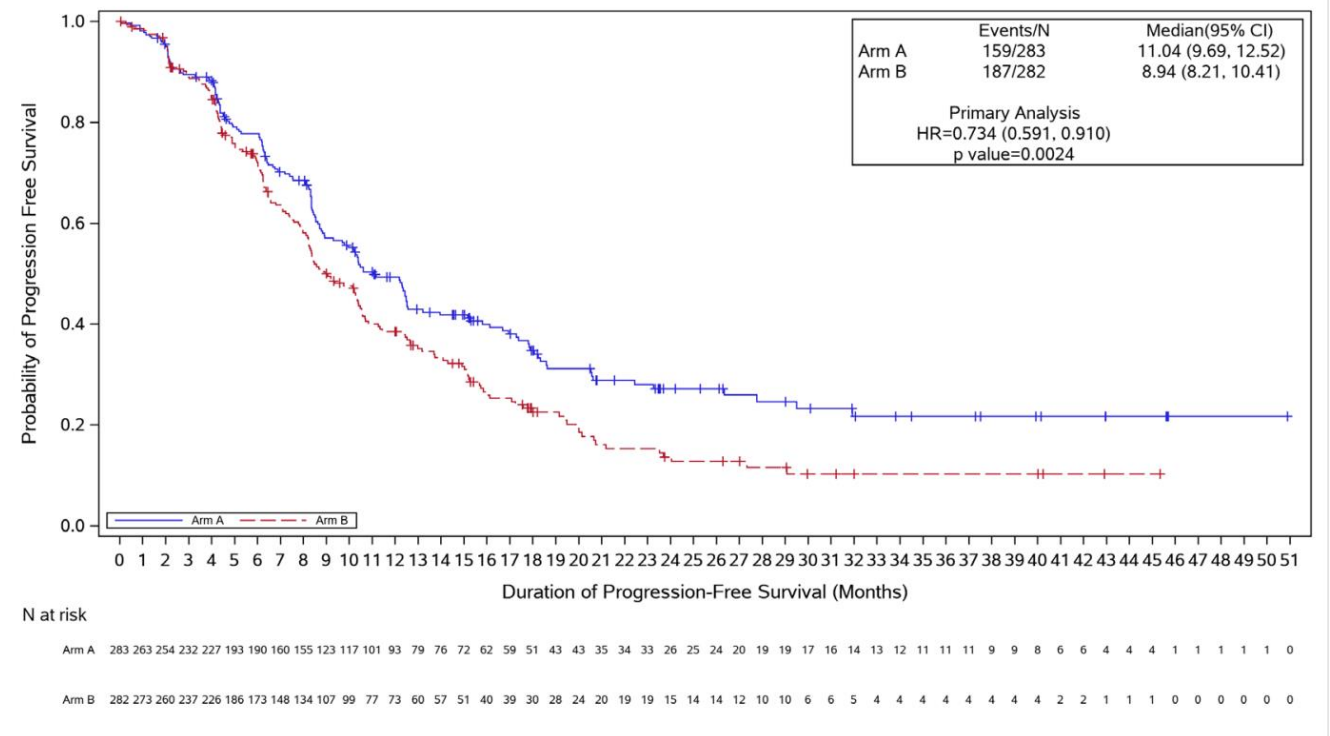
Tabela 15. Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu SPOTLIGHT (data odcięcia danych 08 września 2023)

	Ramię A: zolbetuksymab + mFOLFOX6 (N=283)	Ramię B: placebo + mFOLFOX6 (N=282)
Zdarzenie, n (%), w tym:	159 (56,2):	187 (66,3):
• Progresja n (%)	• 93 (32,9)	• 111 (39,4)
• Śmierć n (%)	• 66 (23,3)	• 76 (27,0)
Cenzurowanie, n (%)	124 (43,8)	95 (33,7)
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	11,04 (9,69; 12,52)	8,94 (8,21; 10,41)
Wskaźnik PFS w 6. miesiącu, % (95% CI)	77,79 (72,18; 82,41)	72,10 (66,20; 77,15)
Wskaźnik PFS w 12. miesiącu, % (95% CI)	49,28 (42,62; 55,60)	38,47 (32,08; 44,81)
Wskaźnik PFS w 18. miesiącu, % (95% CI)	34,77 (28,17; 41,44)	22,57 (16,82; 28,85)
Wskaźnik PFS w 24. miesiącu, % (95% CI)	27,20 (20,75; 34,03)	13,66 (8,74; 19,66)
Wskaźnik PFS w 42. miesiącu, % (95% CI)	21,74 (15,02; 29,28)	10,30 (5,75; 16,37)
Wskaźnik PFS w 48. miesiącu, % (95% CI)	21,74 (15,02; 29,28)	NE (NE; NE)

	Ramię A: zolbetuksymab + mFOLFOX6 (N=283)	Ramię B: placebo + mFOLFOX6 (N=282)
Wartość p	0,0024	
HR (95% CI)	0,734 (0,591; 0,910)	

NE – niemożliwe do oszacowania, (ang. *not estimable*).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Vyloy, s. 92 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 28.10.2024].



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (data odcięcia danych 08 września 2023 r.)

Źródło: EPAR s. 93 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 28.10.2024].

Analiza zastępczych punktów końcowych

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR)

W badaniu SPOTLIGHT niepotwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ramieniu A (interwencja) wyniósł 48,1%, a w ramieniu B (komparator) 47,5%. Stratyfikowana wartość p wyniosła 0,4536, co oznacza, że różnice wyników nie osiągnęły istotności statystycznej. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) została potwierdzona u 7,4% pacjentów przyjmujących badaną interwencję oraz u 4,6% pacjentów z grupy komparatora. Odsetek odpowiedzi częściowych (PR) wyniósł 40,6% oraz 42,9% odpowiednio w ramieniu A oraz B. Choroba stabilna utrzymywała się wśród 44 (15,5%) pacjentów przyjmujących zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6 i u 51 (18,1%) pacjentów leczonych mFOLFOX6.

Tabela 16. Niepotwierdzone wyniki ORR zgodnie z oceną IRC (data odcięcia danych: 08 września 2023)

	Ramię A (N=283)	Ramię B (N=282)
ORR, n (%)	136 (48,1)	134 (47,5)
95% CI dla ORR	(95% CI: 42,11; 54,05)	(95% CI: 41,56; 53,52)
Stratyfikowana wartość p	0,4536	
BOR, n (%)	256 (90,5)	266 (94,2)
CR, n (%)	21 (7,4)	13 (4,6)
PR, n (%)	115 (40,6)	121 (42,9)
SD, n (%)	44 (15,5)	51 (18,1)
PD, n (%)	15 (5,3)	17 (6,0)

	Ramię A (N=283)	Ramię B (N=282)
DCR, n (%)	232 (82,0)	245 (86,9)
95% CI dla DCR	(95% CI: 77,00; 86,28)	(95% CI: 82,37; 90,59)
Stratyfikowana wartość p	0,0569	

SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*);

PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*);

BOR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*).

Źródło: EPAR s. 96 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 28.10.2024].

Zgodnie z IRC nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ORR między ramionami leczenia. Ponadto wyniki eksploracyjnego punktu końcowego DCR, który obejmuje odsetek pacjentów z chorobą stabilną nie wykazały żadnej poprawy w wyniku dodania zolbetuksymabu do chemioterapii.

Czas trwania odpowiedzi (DoR)

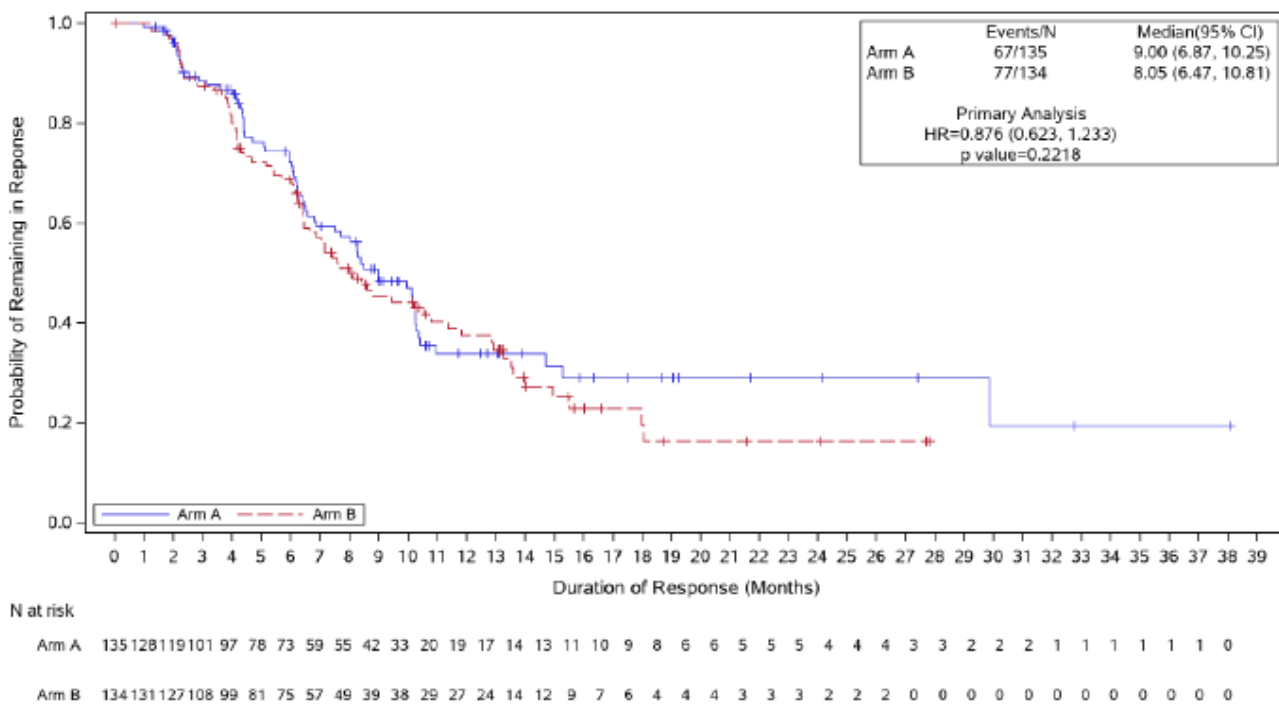
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) wyniosła 9 miesięcy wśród pacjentów przyjmujących interwencję oraz 8,05 miesiąca wśród pacjentów leczonych komparatorem. Z uwagi na to, że górny zakres przedziału ufności HR jest większy od 1, a wartość p wynosi 0,2218 różnice w zakresie DoR nie są istotne statystycznie.

Tabela 17. Niepotwierdzone wyniki DoR zgodnie z oceną IRC (data odcięcia danych: 09 września 2022)

	Ramię A (N=135)	Ramię B (N=134)
Mediana DoR (95% CI) [miesiące]	9,00 (6,87; 10,25)	8,05 (6,47; 10,81)
Wartość p	0,2218	
HR (95% CI)	0,876 (0,623; 1,233)	

Źródło: EPAR s. 96 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.10.2024].

Podobnie jak ORR, wyniki DoR również oparte są na niepotwierdzonych odpowiedziach. Wyniki nie wskazują na występowanie znaczących różnic między ramionami leczenia.



Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla DoR (data odcięcia danych 09 września 2022 r.)

Źródło: EPAR s. 93 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.10.2024].

Badanie GLOW

Analiza przeżycia

Mediana czasu obserwacji dla zaktualizowanej analizy przeżycia całkowitego wyniosła 31,70 (95% CI: 28,19; 33,71) miesiąca dla interwencji (ramię A) oraz 32,95 (95% CI: 29,70; 35,91) miesiąca dla komparatora (ramię B).

Różnice wyników związane z przeżyciem całkowitym w badaniu GLOW osiągnęły istotność statystyczną ($p=0,0047$). HR (zolbetuksymab vs placebo) był równy 0,763 (95% CI: 0,622; 0,936). HR <1 wskazuje na przewagę interwencji jako związanej z dłuższym OS niż w przypadku komparatora.

Zgon został potwierdzony u 70,9% ($n=180$) pacjentów przyjmujących zolbetuksymab oraz u 81,8% ($n=207$) pacjentów przyjmujących placebo. Pozostałych leczonych, u których nie stwierdzono zdarzenia w postaci zgonu poddano cenzurowaniu. W ramieniu A (interwencja) cenzurowaniu poddano 29,1% pacjentów, z czego 3,5% w momencie daty odcięcia danych, a w ramieniu B (komparator) cenzurowaniu poddano 18,2% pacjentów, z czego 0,8% w momencie daty odcięcia danych (12 stycznia 2024 r.). W EPAR Vyloy nie podano powodów cenzurowania pacjentów dla analizy OS.

Mediana OS w ramieniu zolbetuksymabu wyniosła 14,32 (95% CI: 12,09; 16,39) miesiąca, natomiast w ramieniu placebo była równa 12,16 (95% CI: 10,28; 13,76) miesiąca.

Przeżycie całkowite w grupie osób leczonych zolbetuksymabem wynosiło w 12., 18., 24., 30., 36., 42. oraz 48. miesiącu odpowiednio: 56,68%, 39,32%, 29,02%, 22,25%, 18,30%, 16,77%, 16,77%. W ramieniu placebo przeżycie całkowite w kolejnych miesiącach wynosiło odpowiednio: 50,44%, 30,14%, 18,81%, 13,00% oraz 7,88% w miesiącach 36–48. Przeżycie całkowite w 54. miesiącu nie zostało oszacowane w obu ramionach badania.

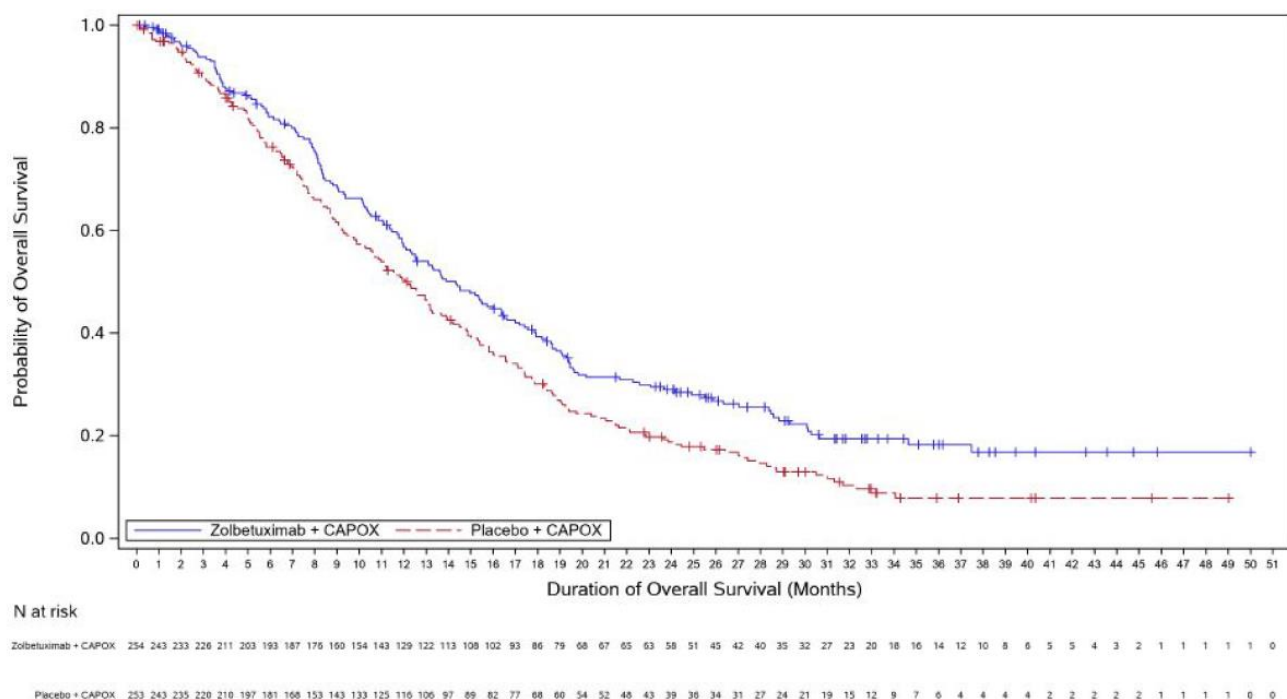
Szczegółowe dane dotyczące przeżycia całkowitego we wszystkich grupach pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18. Wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu GLOW (data odcięcia danych 12 stycznia 2024)

	Ramię A: Zolbetuksymab + CAPOX (N=254)	Ramię B: placebo + CAPOX (N=253)
Zgony, n (%)	180 (70,9)	207 (81,8)
Cenzurowanie, n (%)	74 (29,1)	46 (18,2)
Cenzurowanie w momencie daty odcięcia danych, n (%)	9 (3,5)	2 (0,8)
Mediana OS (95% CI) [miesiące]	14,32 (12,09; 16,39)	12,16 (10,28; 13,76)
Przeżycie całkowite w 12. miesiącu (95% CI) [%]	56,68 (50,08; 62,75)	50,44 (43,89; 56,61)
Przeżycie całkowite w 18. miesiącu (95% CI) [%]	39,32 (32,98; 45,58)	30,14 (24,34; 36,13)
Przeżycie całkowite w 24. miesiącu (95% CI) [%]	29,02 (23,21; 35,06)	18,81 (14,01; 24,16)
Przeżycie całkowite w 30. miesiącu (95% CI) [%]	22,25 (16,75; 28,24)	13,00 (8,88; 17,92)
Przeżycie całkowite w 36. miesiącu (95% CI) [%]	18,30 (12,95; 24,39)	7,88 (4,41; 12,63)
Przeżycie całkowite w 42. miesiącu (95% CI) [%]	16,77 (11,28; 23,20)	7,88 (4,41; 12,63)
Przeżycie całkowite w 48. miesiącu (95% CI) [%]	16,77 (11,28; 23,20)	7,88 (4,41; 12,63)
Przeżycie całkowite w 54. miesiącu (95% CI) [%]	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Wartość p	0,0047	
HR (95% CI)	0,763 (0,622; 0,936)	

NE – niemożliwe do oszacowania, (ang. *not estimable*).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Vyloy, s. 117 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.10.2024].



Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (data odcięcia danych 12 stycznia 2024 r.)

Źródło: EPAR s. 118 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.10.2024].

Analiza jakości życia

TTCD

TTCD, zdefiniowany jako czas do potwierdzonego pogorszenia w badaniu GLOW również mierzony był z wykorzystaniem wyników analizy funkcjonowania fizycznego (ang. *physical functioning*, PF), bólu brzucha i dyskomfortu (OG25-Pain) oraz stosunku ogólnego stanu zdrowia do jakości życia – GHS/QoL (mierzonych za pomocą EORTC QLQ-C30 i QLQ-OG25).

Różnice wyników żadnej z analiz nie wykazały istotności statystycznej. Zarówno w przypadku funkcjonowania fizycznego, bólu brzucha i dyskomfortu oraz stosunku ogólnego stanu zdrowia do jakości życia, wyniki HR lub jego górne przedziały ufności wyniosły >1.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19. Wyniki TTCD dla analiz PF, bólu brzucha i dyskomfortu oraz GHS/QoL w badaniu GLOW (data odcięcia danych: 07 października 2022)

	Ramię A (N=254)	Ramię B (N=253)
Funkcjonowanie fizyczne (PF)		
Liczba pacjentów, n (%)	254 (100)	253 (100)
Zdarzenia pogorszenia, n (%)	99 (39,0)	109 (43,1)
Cenzurowanie, n (%)	155 (61,0)	144 (56,9)
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia funkcjonowania fizycznego (PF)		
Mediana (95% CI) [miesiące]	8,31 (5,88; 19,81)	7,92 (6,47; 11,10)
Wartość p	0,4980	
HR (95% CI)	0,999 (0,759; 1,315)	
Ból brzucha oraz dyskomfort (OG-25-Pain)		
Liczba pacjentów, n (%)	254 (100)	253 (100)
Zdarzenia pogorszenia, n (%)	44 (17,3)	40 (15,8)
Cenzurowanie, n (%)	210 (82,7)	213 (84,2)

	Ramię A (N=254)	Ramię B (N=253)
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia w wynikach bólu brzucha i dyskomfortu		
Mediana (95% CI) [miesiące]	NYR	25,82 (NE, NE)
Wartość p	0,3880	
HR (95% CI)	1,066 (0,692; 1,642)	
Stosunek ogólnego stanu zdrowia do jakości życia (GHS/QoL)		
Liczba pacjentów, n (%)	254 (100)	253 (100)
Zdarzenia pogorszenia, n (%)	85 (33,5)	111 (43,9)
Cenzurowanie, n (%)	169 (66,5)	142 (56,1)
Czas do pierwszego pogorszenia w wynikach GHS/QoL		
Mediana (95% CI) [miesiące]	9,69 (7,39; NE)	7,49 (6,11; 9,86)
Wartość p	0,1299	
HR (95% CI)	0,847 (0,636; 1,129)	

NE – niemożliwe do oszacowania, (ang. *not estimable*).

NYR – jeszcze nie osiągnięto, (ang. *not yet reached*).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Vyloy, s. 118 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.10.2024].

HRQoL

Dane dotyczące jakości życia zebrane zostały z użyciem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORT QLQ-OG25, EQ – 5D5L oraz podskali STO22. Wskaźnik zgodności w zakresie wypełniania instrumentów PRO był podobny w obu ramionach leczenia. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Vyloy wyjściowe wyniki całkowite i wyniki w podskalach były porównywalne między ramionami leczenia. Przedziały ufności średnich wyników całkowitych i podskal pokrywały się między grupami leczenia podczas większości wizyt w okresie leczenia i obserwacji, chociaż nie przeprowadzono formalnych testów statystycznych dla tych miar.

Przeżycie wolne od progresji

Mediana czasu trwania obserwacji PFS wyniosła 20,57 miesiąca (95% CI: 15,21; 23,62) w ramieniu interwencji i 23,49 miesiąca (95% CI: 10,38; 25,76) w ramieniu komparatora.

Wyniki HR osiągnął istotność statystyczną i wyniósł 0,689 (95% CI: 0,552; 0,860), co wskazuje, iż zastosowanie leczenia zolbetuksymabem w skojarzeniu z CAPOX wpływa na dłuższy czas wolny od progresji w porównaniu z leczeniem CAPOX.

Mediana PFS w ramieniu interwencji była równa 8,21 miesiąca, a w ramieniu komparatora 6,80 miesiąca.

Zdarzenie w postaci progresji lub zgonu zostało potwierdzone w 60,2% przypadków w ramieniu interwencji i w 71,9% przypadków w ramieniu komparatora. Leczonych, u których nie stwierdzono zdarzenia w postaci zgonu lub progresji choroby poddano cenzurowaniu.

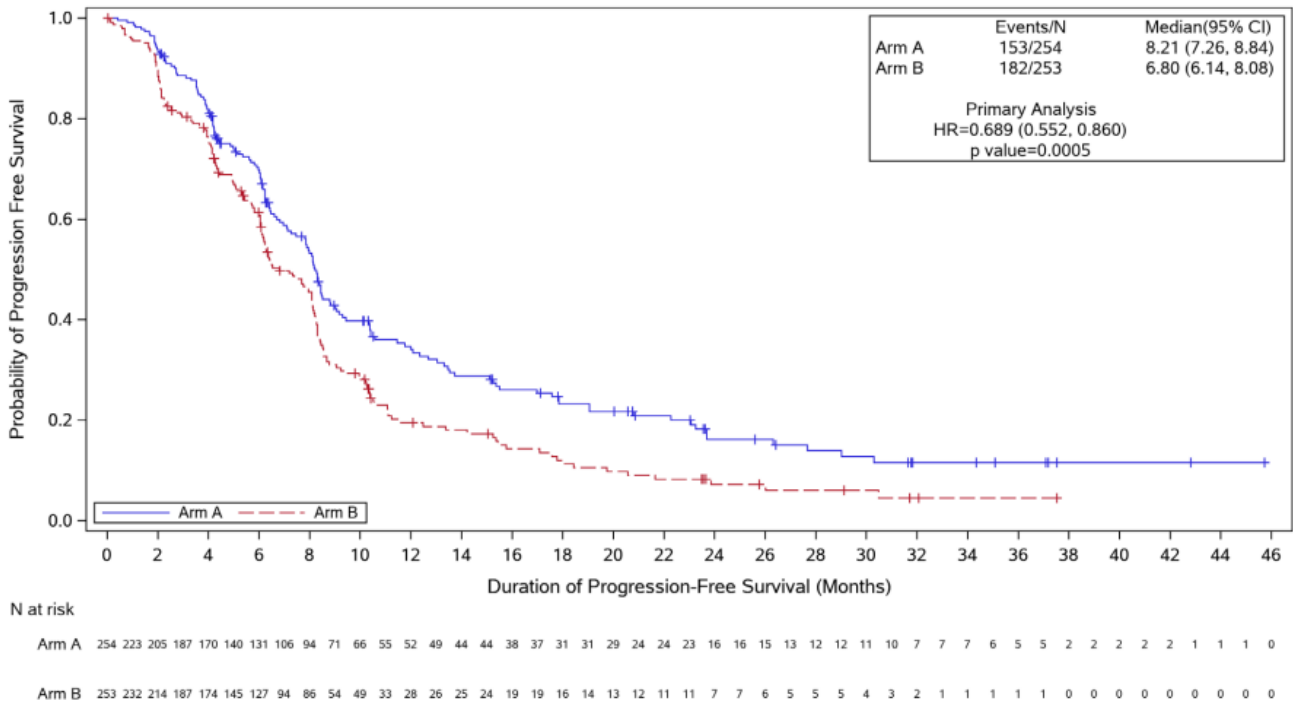
Szczegółowe dane dotyczące osiągniętego w badaniu rejestracyjnym GLOW przeżycia wolnego od progresji przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu GLOW (data odcięcia danych: 25 marca 2024)

	Ramię A: zolbetuksymab + CAPOX (N=254)	Ramię B: placebo + CAPOX (N=253)
Zdarzenie, n (%), w tym:	153 (60,2):	182 (71,9):
• Progresja n (%)	85 (33,5)	108 (42,7)
• Śmierć n (%)	68 (26,8)	74 (29,2)
Cenzurowanie, n (%)	101 (39,8)	71 (28,1)
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	8,21 (7,26; 8,84)	6,80 (6,14; 8,08)
Wskaźnik PFS w 6. miesiącu, % (95% CI)	69,72 (62,92; 75,51)	61,30 (54,63; 67,30)
Wskaźnik PFS w 12. miesiącu, % (95% CI)	34,05 (27,14; 41,06)	19,49 (13,96; 25,71)
Wskaźnik PFS w 18. miesiącu, % (95% CI)	23,25 (17,09; 29,98)	12,05 (7,50; 17,75)
Wskaźnik PFS w 24. miesiącu, % (95% CI)	16,19 (10,63; 22,80)	7,25 (3,69; 12,40)
Wskaźnik PFS w 42. miesiącu, % (95% CI)	12,79 (7,60; 19,38)	6,04 (2,73; 11,22)
Wskaźnik PFS w 48. miesiącu, % (95% CI)	11,63 (6,62; 18,17)	4,53 (1,60; 9,89)

	Ramię A: zolbetuksymab + CAPOX (N=254)	Ramię B: placebo + CAPOX (N=253)
Wartość p	0,0005	
HR (95% CI)	0,689 (0,552; 0,860)	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Vyloy, s. 114 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 04.11.2024].



Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (data odcięcia danych 25 marca 2024 r.)

Źródło: EPAR s. 115 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 04.11.2024].

Analiza zastępczych punktów końcowych

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR)

W badaniu GLOW niepotwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ramieniu A (interwencja) wyniósł 42,5%, a w ramieniu B (komparator) 39,1%. Stratyfikowana wartość p wyniosła 0,2219, co oznacza, że różnice wyników nie osiągnęły istotności statystycznej. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) została potwierdzona u 4,3% pacjentów przyjmujących badaną interwencję oraz u 1,6% pacjentów z grupy komparatora. Odsetek odpowiedzi częściowych (PR) wyniósł 38,2% oraz 37,5% odpowiednio w ramieniu A oraz B. Choroba stabilna utrzymywała się wśród 47 (18,5%) pacjentów przyjmujących zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX i u 57 (22,5%) pacjentów leczonych CAPOX.

Tabela 21. Niepotwierdzone wyniki ORR zgodnie z oceną IRC (data odcięcia danych: 12 stycznia 2024)

	Ramię A (N=254)	Ramię B (N=253)
ORR, n (%)	108 (42,5)	99 (39,1)
95% CI dla ORR	(36,36; 38,85)	(33,08; 45,44)
Stratyfikowana wartość p	0,2219	
BOR, n (%)	210 (82,7)	225 (88,9)
CR, n (%)	11 (4,3)	4 (1,6)
PR, n (%)	97 (38,2)	95 (37,5)
SD, n (%)	47 (18,5)	57 (22,5)
PD, n (%)	12 (4,7)	28 (11,1)
DCR, n (%)	194 (76,4)	191 (75,5)

	Ramię A (N=254)	Ramię B (N=253)
95% CI dla DCR	(70,67; 81,46)	(69,72; 80,66)
Stratyfikowana wartość p	0,4200	

SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*);
PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*);
BOR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*).

Źródło: EPAR s. 119 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 04.11.2024].

Zgodnie z IRC nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ORR między ramionami leczenia. Ponadto wyniki eksploracyjnego punktu końcowego DCR, który obejmuje odsetek pacjentów z chorobą stabilną nie wykazały żadnej poprawy w wyniku dodania zolbetuksymabu do chemioterapii.

Czas trwania odpowiedzi (DoR)

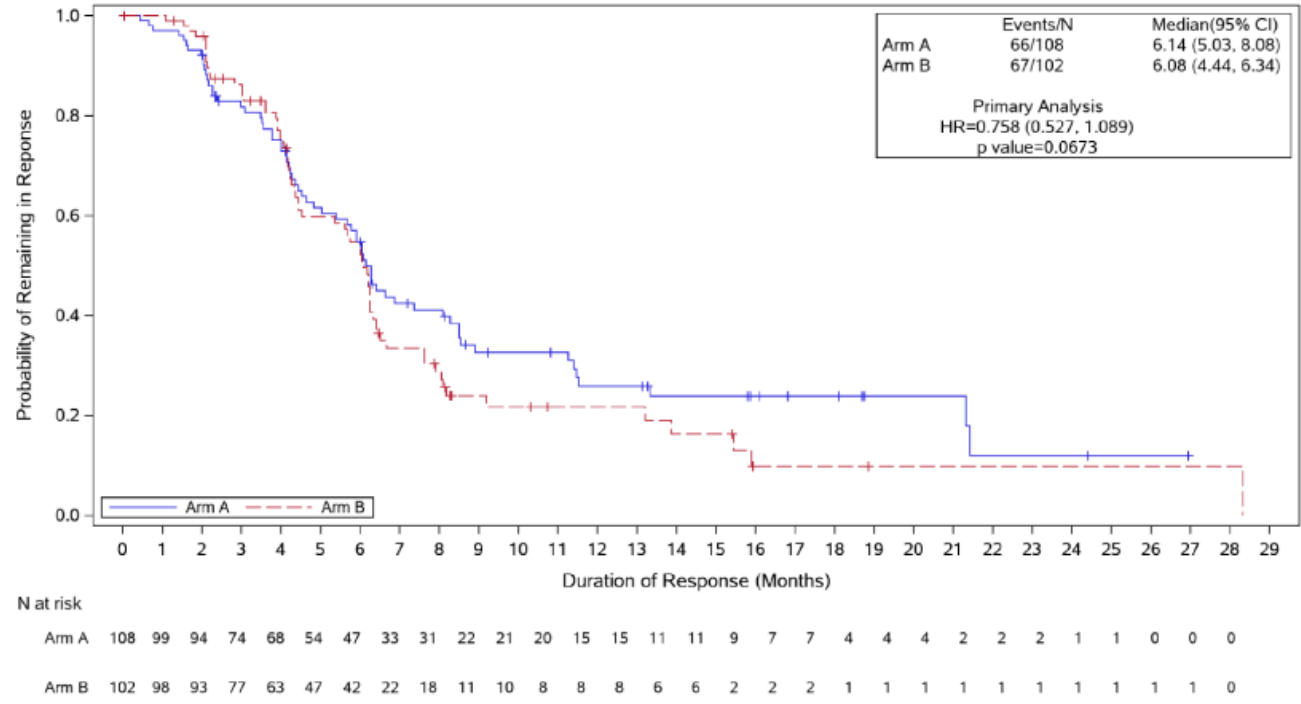
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) wyniosła 6,14 miesiąca wśród pacjentów przyjmujących interwencję oraz 6,08 miesiąca wśród pacjentów leczonych komparatorem. Z uwagi na to, że górny zakres przedziału ufności HR jest większy od 1, a wartość p wynosi 0,0673, różnice w zakresie DoR nie są istotne statystycznie.

Tabela 22. Niepotwierdzone wyniki DoR zgodnie z oceną IRC (data odcięcia danych: 07 październik 2022)

	Ramię A (N=108)	Ramię B (N=102)
Mediana DoR (95% CI) [miesiące]	6,14 (5,03; 8,08)	6,08 (4,44; 6,34)
Wartość p	0,0673	
HR (95% CI)	0,758 (0,527; 1,089)	

Źródło: EPAR s. 120 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 04.11.2024].

Podobnie jak ORR, wyniki DoR również oparte są na niepotwierdzonych odpowiedziach. Wyniki nie wskazują na występowanie znaczących różnic między ramionami leczenia.



Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla DoR (data odcięcia danych 07 października 2022 r.)

Źródło: EPAR s. 120 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 04.11.2024].

Eksploracyjna analiza skuteczności w badaniu GLOW oraz SPOTLIGHT

W badaniu SPOTLIGHT u pacjentów rasy kaukaskiej HR dla PFS (zgodnie z oceną IRC) wynosił 0,872 (95% CI: 0,653; 1,164), a HR dla OS wynosił 0,940 (95% CI: 0,718; 1,231) dla zolbetuksymabu w leczeniu skojarzonym z mFOLFOX6 w porównaniu z placebo z mFOLFOX6. W związku z czym nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy zastosowania interwencji w porównaniu do komparatora w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego HR dla PFS (zgodnie z oceną IRC) wynosił 0,526 (95% CI: 0,354; 0,781), a HR dla OS wynosił 0,636 (95% CI: 0,450; 0,899) dla zolbetuksymabu w skojarzeniu z mFOLFOX6 w porównaniu z placebo z mFOLFOX6.

W badaniu GLOW u pacjentów rasy kaukaskiej HR dla PFS (zgodnie z oceną IRC) wynosił 0,891 (95% CI: 0,622; 1,276), a HR dla OS wynosił 0,805 (95% CI: 0,579; 1,120) dla zolbetuksymabu w leczeniu skojarzonym z CAPOX w porównaniu z placebo z CAPOX. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego HR dla PFS (zgodnie z oceną IRC) wynosił 0,616 (95% CI: 0,467; 0,813), a HR dla OS wynosił 0,710 (95% CI: 0,549; 0,917) dla zolbetuksymabu w skojarzeniu z CAPOX w porównaniu z placebo z CAPOX.

Wskazano, że wyniki dodatkowych analiz potwierdzają hipotezę, że niższa ekspozycja z powodu odstawienia/przerwania dawkowania może być uważana za główny czynnik obserwowanego pogorszenia efektu leczenia w podgrupie kaukaskiej. Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności jako środki ograniczające ryzyko zostały wdrożone w ChPL w celu optymalizacji zarządzania toksycznością i poprawy tolerancji w praktyce klinicznej, a tym samym uwzględnienia potencjalnego ryzyka zmniejszonej ekspozycji na zolbetuksymab lub chemioterapię w tej podgrupie pacjentów.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa zolbetuksymabu opisany został na podstawie EPAR i ChPL Vyloy, a także komunikatów bezpieczeństwa URPL, FDA (FAERS), VigiAccess, EudraVigilance.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR Vyloy, najistotniejsze dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania zolbetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z HER2 ujemnym, miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ, z obecnością CLDN, pozyskano z badania SPOTLIGHT, GLOW oraz zintegrowanego zestawu bezpieczeństwa (SPOTLIGHT + GLOW).

Z badania SPOTLIGHT pozyskano dane od 279 pacjentów przyjmujących zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6 oraz od 278 pacjentów przyjmujących skojarzenie mFOLFOX6 z placebo. Z badania GLOW dane do analizy bezpieczeństwa pozyskano od 254 pacjentów przyjmujących interwencję i od 249 pacjentów przyjmujących komparator.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie zbiorczej (SPOTLIGHT + GLOW) mediana czasu ekspozycji na zolbetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wyniosła 171 dni, podczas gdy mediana czasu ekspozycji na placebo w skojarzeniu z chemioterapią wyniosła 173 dni.

Tabela 23 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniach SPOTLIGHT oraz GLOW

Kategoria zdarzenia niepożądanego n (%)	SPOTLIGHT		GLOW		Analiza zintegrowana (SPOTLIGHT + GLOW)	
	zolbetuksymab + mFOLFOX6 N=279	placebo + mFOLFOX6 N=278	zolbetuksymab + CAPOX N=254	placebo + CAPOX N=249	zolbetuksymab + mFOLFOX6 lub CAPOX N=533	placebo + mFOLFOX6 lub CAPOX N=527
Jakiegolwiek TEAE	278 (99,6)	277 (99,6)	251 (98,8)	244 (98,8)	529 (99,2)	521 (98,9)
Związane z zolbetuksymabem lub placebo	255 (91,4)	216 (77,7)	231 (90,9)	168 (67,5)	486 (91,2)	384 (72,9)
Związane z chemioterapią	264 (94,6)	268 (96,4)	235 (92,5)	233 (93,6)	499 (93,6)	501 (95,1)
Ciężkie TEAE	125 (44,8)	121 (43,5)	120 (47,2)	124 (49,8)	245 (46,0)	245 (46,5)
Związane z zolbetuksymabem lub placebo	47 (16,8)	28 (10,1)	50 (19,7)	39 (15,7)	97 (18,2)	67 (12,7)
Związane z chemioterapią	55 (19,7)	35 (12,6)	59 (23,2)	54 (21,7)	114 (21,4)	89 (16,9)
TEAE prowadzące do śmierci	22 (7,9)	24 (8,6)	27 (10,6)	32 (12,9)	49 (9,2)	56 (10,6)

Związane z zolbetuksymabem lub placebo	4 (1,4)	3 (1,1)	4 (1,6)	3 (1,2)	8 (1,5)	6 (1,1)
Związane z chemioterapią	4 (1,4)	4 (1,4)	6 (2,4)	7 (2,8)	10 (1,9)	11 (2,1)
TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia	120 (43,0)	106 (38,1)	79 (31,1)	63 (25,3)	199 (37,3)	169 (32,1)
Prowadzące do trwałego odstawienia zolbetuksymabu lub placebo	55 (19,7)	30 (10,8)	51 (20,1)	36 (14,5)	106 (19,9)	66 (12,5)

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Vyloy s. 179 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 04.11.2024].

Zgodnie z analizą zintegrowaną, odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) był wyższy w ramieniu interwencji (99,2%) w porównaniu z ramieniem komparatora (98,9%). Zarówno odsetek ciężkich TEAEs (interwencja: 46,0% vs komparator: 46,5%) oraz tych prowadzących do śmierci (interwencja: 9,2% vs komparator: 10,6%) był wyższy w ramieniu komparatora. Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie zintegrowanej, pacjenci częściej doświadczali TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia w ramieniu interwencji (interwencja: 37,3% vs komparator: 32,1%).

W badaniu SPOTLIGHT w ramieniu interwencji odnotowano 22 przypadki (7,9%) TEAE prowadzących do śmierci, z czego 4 związane były z przyjmowaniem zolbetuksymabu, podczas gdy w ramieniu komparatora odnotowano 24 przypadki (8,6%) TEAE prowadzących do śmierci, z czego 3 związane ze stosowaniem placebo.

W badaniu GLOW w ramieniu interwencji odnotowano 27 przypadków (10,6%) TEAE prowadzących do śmierci, z czego 4 związane były z przyjmowaniem zolbetuksymabu, podczas gdy w ramieniu komparatora odnotowano 32 przypadki (12,9%) TEAE prowadzących do śmierci, z czego 3 związane ze stosowaniem placebo.

W badaniu SPOTLIGHT (interwencja: 99,6% vs komparator: 99,6%) odnotowano więcej jakichkolwiek TEAE niż w badaniu GLOW (interwencja: 98,8% vs komparator: 98,8%) oraz TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia (SPOTLIGHT: interwencja: 43,0% vs komparator: 38,1%; GLOW: interwencja: 31,1% vs komparator: 25,3%). Natomiast w badaniu GLOW odnotowano więcej ciężkich TEAE oraz TEAE prowadzących do śmierci w porównaniu do badania SPOTLIGHT.

Informacje z ChPL

Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych terapią skojarzoną zolbetuksymabem z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, zawarte w ChPL Vyloy.

Częstości występowania działań niepożądanych opierają się na wynikach dwóch badań fazy II oraz dwóch badań fazy III z udziałem 631 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę zolbetuksymabu 800 mg/m² jako dawkę nasycającą, a następnie dawki podtrzymujące 600 mg/m² co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę. Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na zolbetuksymab wynosiła 174 dni (zakres: od 1 do 1791 dni).

Działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości jako występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 24. Działania niepożądane produktu leczniczego Vyloy w skojarzeniu z chemioterapią

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstotliwości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby neutrofilii	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek	Często
	Reakcja anafilaktyczna	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoalbuminemia	Bardzo często
	Zmniejszony apetyt	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Bardzo często
	Nudności	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstotliwości
	Dyspepsja	Często
	Nadmierne wydzielanie śliny	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często
	Obrzęk obwodowy	Często
	Dreszcze	
Zmiany w wynikach badań	Spadek masy ciała	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z wlewem	Często

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Vyloy s. 8 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyloy-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 15.01.2025].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zolbetuksymabem były nudności (77,2%), wymioty (66,9%), zmniejszony apetyt (42%), neutropenia (30,7%), zmniejszenie liczby neutrofili (28,4%), spadek masy ciała (21,9%), gorączka (17,4%), hipoalbuminemia (17,1%), obrzęk obwodowy (13,9%), nadciśnienie (9%), dyspepsja (7,8%), dreszcze (5,2%), nadmierne wydzielanie śliny (3,8%), reakcja związana z wlewem (3,2%) i nadwrażliwość na lek (1,6%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 45% pacjentów leczonych zolbetuksymabem. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były wymioty (6,8%), nudności (4,9%) i zmniejszony apetyt (1,9%).

Dwadzieścia procent pacjentów trwale odstawiło zolbetuksymab z powodu działań niepożądanych; najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do odstawienia były wymioty (3,8%) i nudności (3,3%).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania zolbetuksymabu wystąpiły u 60,9% pacjentów; najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania dawkowania były wymioty (26,6%), nudności (25,5%), neutropenia (9,8%), zmniejszenie liczby neutrofili (5,9%), nadciśnienie (3,2%), dreszcze (2,2%), reakcja związana z wlewem (1,6%), zmniejszony apetyt (1,6%) i dyspepsja (1,1%).

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁷, na dzień 16.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Vyloy.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁸ na dzień 16.01.2025 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania zolbetuksymabu. Odnotowano 51 przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „*This page displays the number of cases identified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”). Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono w 51 przypadkach, wśród których 12 było śmiertelnych. Najwięcej powikłań (>20) dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (27 przypadków);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (25 przypadków);
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (25 przypadków);
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (21 przypadków).

Powyższe zgłoszone zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS odnosiły się do stosowaniu zolbetuksymabu w połączeniu z innymi substancjami czynnymi, tj.: fluorouracyl, leukoworyna, paklitaksel czy gemcytabina.

W bazie EudraVigilance⁹ do dnia 16.01.2025 r. odnotowano 259 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnej zolbetuksymab. Najczęstsze powikłania (>50 przypadków) dotyczyły:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (185 przypadków);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (90 przypadków);
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (79 przypadków);
- zmian w wynikach badań diagnostycznych (73 przypadki).

⁷ <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 16.01.2025].

⁸ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 16.01.2025].

⁹ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 16.01.2025].

W bazie VigiAccess¹⁰ prowadzonej przez WHO, w dniu 16.01.2025 r. odnotowano 50 przypadków działań niepożądanych dla substancji czynnej zolbetuksymab. Najczęściej (≥ 20 przypadków) odnotowywano:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (31 zgłoszeń), tj.: nudności (16), wymioty (11), zaburzenia połykania (5), ból brzucha (4), wzdęcia (3) oraz biegunka (3);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków (21 przypadków), w tym: zmęczenie (12), astenia (6), pogorszenie stanu (5), złe samopoczucie (5) oraz uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej (3);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (20 przypadków), wśród których m. in.: duszności (12), kaszel (2), krwawienie z nosa (2) oraz niedotlenienie (2).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

Badanie SPOTLIGHT

Mediana czasu obserwacji dla zaktualizowanej analizy przeżycia całkowitego wyniosła 33,28 (95% CI: 29,27; 37,59) miesiąca dla interwencji (ramię A) oraz 31,38 (95% CI: 28,26; 36,17) miesiąca dla komparatora (ramię B). Różnice wyników związanych z przeżyciem całkowitym w badaniu SPOTLIGHT osiągnęły istotność statystyczną ($p=0,0075$). Stratyfikowany HR (zolbetuksymab vs placebo) był równy 0,784 (95% CI: 0,644; 0,954). HR <1 wskazuje na przewagę interwencji jako związanej z dłuższym OS niż w przypadku komparatora. Zgon został potwierdzony u 69,6% ($n=197$) pacjentów przyjmujących zolbetuksymab oraz u 77% ($n=217$) pacjentów przyjmujących placebo. Pozostałych leczonych, u których nie stwierdzono zdarzenia w postaci zgonu poddano cenzurowaniu. Mediana OS w ramieniu zolbetuksymabu wyniosła 18,23 (95% CI: 16,13; 20,63) miesiąca, natomiast w ramieniu placebo była równa 15,57 (95% CI: 13,67; 16,92) miesiąca.

Zarówno w przypadku funkcjonowania fizycznego, bólu brzucha i dyskomfortu oraz stosunku ogólnego stanu zdrowia do jakości życia, wyniki HR lub jego górne przedziały ufności wyniosły >1 . Różnice wyników żadnej z analiz nie wykazały istotności statystycznej.

Dane dotyczące jakości życia zebrane zostały z użyciem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORT QLQ-OG25 oraz EQ-5D-5L. Wskaźnik zgodności w zakresie wypełniania instrumentów PRO był podobny w obu ramionach leczenia. Zgodnie z EPAR Vyloy wyjściowe wyniki całkowite i wyniki w podskalach były porównywalne między ramionami leczenia.

Mediana czasu trwania obserwacji PFS wyniosła 18,04 miesiąca (95% CI: 15,28; 23,33) w ramieniu interwencji i 17,91 miesiące (95% CI: 14,78; 23,75) w ramieniu komparatora. Wynik HR osiągnął istotność statystyczną i wyniósł 0,734 (95% CI: 0,591; 0,910), co wskazuje, iż zastosowanie leczenia zolbetuksymabem w skojarzeniu z mFOLFOX6 wpływa na dłuższy czas wolny od progresji w porównaniu z leczeniem mFOLFOX6. Mediana PFS w ramieniu interwencji była równa 11,04 miesiąca, a w ramieniu komparatora 8,94 miesiąca. Zdarzenie w postaci progresji lub zgonu zostało potwierdzone u 56,2% pacjentów w ramieniu interwencji oraz 66,3% w ramieniu komparatora. Leczonych, u których nie stwierdzono zdarzenia w postaci zgonu lub progresji choroby poddano cenzurowaniu.

Zgodnie z IRC nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ORR między ramionami leczenia. Ponadto wyniki eksploracyjnego punktu końcowego DCR, który obejmuje odsetek pacjentów z chorobą stabilną nie wykazały żadnej poprawy w wyniku dodania zolbetuksymabu do chemioterapii. Podobnie jak ORR, wyniki DoR również oparte są na niepotwierdzonych odpowiedziach. Dodatkowo wyniki nie wskazują na występowanie znaczących różnic między ramionami leczenia.

Eksploracyjna analiza skuteczności w podgrupach SPOTLIGHT u pacjentów rasy kaukaskiej HR dla PFS (zgodnie z oceną IRC) wynosił 0,872 (95% CI: 0,653; 1,164), a HR dla OS wynosił 0,940 (95% CI: 0,718; 1,231) dla zolbetuksymabu w leczeniu skojarzonym z mFOLFOX6 w porównaniu z placebo z mFOLFOX6. W związku z czym nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy zastosowania interwencji w porównaniu do komparatora w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej.

Badanie GLOW

Mediana czasu obserwacji dla zaktualizowanej analizy przeżycia całkowitego wyniosła 31,70 (95% CI: 28,19; 33,71) miesiąca dla interwencji (ramię A) oraz 32,95 (95% CI: 29,70; 35,91) miesiąca dla komparatora (ramię B). Wyniki związane z przeżyciem całkowitym w badaniu GLOW osiągnęły istotność statystyczną ($p=0,0047$). HR (zolbetuksymab vs placebo) był równy 0,763 (95% CI: 0,622; 0,936). HR <1 wskazuje na przewagę interwencji jako związanej z dłuższym OS niż w przypadku komparatora. Zgon został potwierdzony u 70,9% ($n=180$)

¹⁰ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 16.01.2025].

pacjentów przyjmujących zolbetuksymab oraz u 81,8% (n=207) pacjentów przyjmujących placebo. Pozostałych leczonych, u których nie stwierdzono zdarzenia w postaci zgonu poddano cenzurowaniu. Mediana OS w ramieniu zolbetuksymabu wyniosła 14,32 (95% CI: 12,09; 16,39) miesiąca, natomiast w ramieniu placebo była równa 12,16 (95% CI: 10,28; 13,76) miesiąca.

TTCD, zdefiniowany jako czas do potwierdzonego pogorszenia w badaniu GLOW również mierzony był z wykorzystaniem wyników analizy funkcjonowania fizycznego, bólu brzucha i dyskomfortu (OG25-Pain) oraz stosunku ogólnego stanu zdrowia do jakości życia – GHS/QoL (mierzonych za pomocą EORTC QLQ-C30 i QLQ-OG25). Wyniki żadnej z analiz nie wykazały istotności statystycznej. Zarówno w przypadku funkcjonowania fizycznego, bólu brzucha i dyskomfortu oraz stosunku ogólnego stanu zdrowia do jakości życia, wyniki HR lub jego górne przedziały ufności wyniosły >1.

Dane dotyczące jakości życia zebrane zostały z użyciem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25, EQ – 5D5L oraz podskali STO22. Wskaźnik zgodności w zakresie wypełniania instrumentów PRO był podobny w obu ramionach leczenia. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Vyloy wyjściowe wyniki całkowite i wyniki w podskalach były porównywalne między ramionami leczenia. Przedziały ufności średnich wyników całkowitych i podskal pokrywały się między grupami podczas większości wizyt w okresie leczenia i obserwacji, chociaż nie przeprowadzono formalnych testów statystycznych dla tych miar.

Mediana czasu trwania obserwacji PFS wyniosła 20,57 miesiąca (95% CI: 15,21; 23,62) w ramieniu interwencji i 23,49 miesiąca (95% CI: 10,38; 25,76) w ramieniu komparatora. Wynik HR osiągnął istotność statystyczną i wyniósł 0,689 (95% CI: 0,552; 0,860), co wskazuje, iż zastosowanie leczenia zolbetuksymabem w skojarzeniu z CAPOX wpływa na dłuższy czas wolny od progresji w porównaniu z leczeniem CAPOX. Mediana PFS w ramieniu interwencji była równa 8,21 miesiąca, a w ramieniu komparatora 6,80 miesiąca.

Zgodnie z IRC nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ORR między ramionami leczenia. Ponadto wyniki eksploracyjnego punktu końcowego DCR, który obejmuje odsetek pacjentów z chorobą stabilną nie wykazały żadnej poprawy w wyniku dodania zolbetuksymabu do chemioterapii. Podobnie jak ORR, wyniki DoR również oparte są na niepotwierdzonych odpowiedziach. Dodatkowo wyniki nie wskazują na występowanie znaczących różnic między ramionami leczenia.

W eksploracyjnej analizie skuteczności w podgrupach w badaniu GLOW u pacjentów rasy kaukaskiej HR dla PFS (zgodnie z oceną IRC) wynosił 0,891 (95% CI: 0,622; 1,276), a HR dla OS wynosił 0,805 (95% CI: 0,579; 1,120) dla zolbetuksymabu w leczeniu skojarzonym z CAPOX w porównaniu z placebo z CAPOX. W związku z powyższym nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy zastosowania interwencji w porównaniu do komparatora w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej.

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

Zgodnie z analizą zintegrowaną, odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był wyższy w ramieniu interwencji (99,2%) w porównaniu z ramieniem komparatora (98,9%). Zarówno odsetek ciężkich TEAEs (interwencja: 46,0% vs komparator 46,5%) oraz tych prowadzących do śmierci (interwencja: 9,2% vs komparator 10,6%) był wyższy w ramieniu komparatora. Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie zintegrowanej, pacjenci częściej doświadczali TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia w ramieniu interwencji (interwencja: 37,3% vs komparator: 32,1%). W badaniu SPOTLIGHT w ramieniu interwencji odnotowano 22 przypadki (7,9%) TEAE prowadzących do śmierci, z czego 4 związane były z przyjmowaniem zolbetuksymabu, podczas gdy w ramieniu komparatora odnotowano 24 przypadki (8,6%) TEAE prowadzących do śmierci, z czego 3 związane ze stosowaniem placebo. W badaniu GLOW w ramieniu interwencji odnotowano 27 przypadków (10,6%) TEAE prowadzących do śmierci, z czego 4 związane były z przyjmowaniem zolbetuksymabu, podczas gdy w ramieniu komparatora odnotowano 32 przypadki (12,9%) TEAE prowadzących do śmierci, z czego 3 związane ze stosowaniem placebo. W badaniu SPOTLIGHT (interwencja: 99,6% vs komparator: 99,6%) odnotowano więcej jakichkolwiek TEAE niż w badaniu GLOW (interwencja: 98,8% vs komparator 98,8%) oraz TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia (SPOTLIGHT: interwencja: 43,0% vs komparator: 38,1%; GLOW: interwencja: 31,1% vs 25,3%). Natomiast w badaniu GLOW odnotowano więcej ciężkich TEAE oraz TEAE prowadzących do śmierci w porównaniu do badania SPOTLIGHT.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zolbetuksymabem były nudności (77,2%), wymioty (66,9%), zmniejszony apetyt (42%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 45% pacjentów leczonych zolbetuksymabem. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były wymioty (6,8%), nudności (4,9%) i zmniejszony apetyt (1,9%). Dwadzieścia procent pacjentów trwale zaprzestało przyjmowania zolbetuksymabu z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były wymioty (3,8%) i nudności (3,3%). Działania niepożądane prowadzące do modyfikacji dawkowania zolbetuksymabu wystąpiły u 60,9% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania dawkowania były wymioty (26,6%) oraz nudności (25,5%).

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

- Produkt leczniczy Vyloy podawany jest w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (FOLFOX lub CAPOX).
- Zalecana dawka powinna być obliczona w zależności od powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA) w przypadku dawki nasycającej oraz dawek podtrzymujących zolbetuksymabu, jak podano w tabeli poniżej. Zolbetuksymab należy podawać w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę. Czas trwania cyklu w przypadku zolbetuksymabu określa się na podstawie chemioterapii zasadniczej.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 62 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ($\approx 1,70 \text{ m}^2$ dla średniego wzrostu 167 cm i masy ciała 62 kg, zgodnie z danymi demograficznymi pacjentów w badaniach GLOW oraz SPOTLIGHT).

Tabela 25. Zalecana dawka zolbetuksymabu na podstawie powierzchni ciała

Pojedyncza dawka nasycająca	Dawki podtrzymujące	Czas trwania leczenia
W Dniu 1, Cyklu 1 800 mg/m ² dożylnie.	Zaczynając 3 tygodnie po podaniu pojedynczej dawki nasycającej 600 mg/m ² dożylnie co 3 tygodnie lub zaczynając 2 tygodnie po podaniu pojedynczej dawki nasycającej 400 mg/m ² dożylnie co 2 tygodnie.	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Vyloy, s. 3 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyloy-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 15.01.2025].

- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Vyloy, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Na czas pobierania danych z [REDAKTOWANE], dane o cenie substancji czynnej zolbetuksymab (produkt leczniczy Vyloy) były dostępne dla [REDAKTOWANE].
Założono, że jest to [REDAKTOWANE], którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli [REDAKTOWANE] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 07.11.2024 r. wynoszącego [REDAKTOWANE] za [REDAKTOWANE] (Tabela nr 217/A/NBP/2024 z dnia 07.11.2024 r.).

Założenia dla ocenianej technologii w skojarzeniu z FOLFOX

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w EPAR Vyloy: „Pacjenci w badaniu SPOTLIGHT otrzymywali 4 lub więcej cykli chemioterapii mFOLFOX6 [oksaliplatyna 85 mg/m², kwas folinowy (leukoworyna lub miejscowy równoważnik) 400 mg/m², fluorouracyl 400 mg/m² w bolusie oraz fluorouracyl 2400 mg/m² we wlewie ciągłym] podawanych w dniach 1, 15 i 29 cyklu 42-dniowego. Po 12 podaniach (po 4 cyklach) chemioterapii pacjentom umożliwiono kontynuację leczenia zolbetuksymabem, 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (leukoworyną lub miejscowym równoważnikiem) według uznania badacza do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności”.
- Zolbetuksymab podawany był w pojedynczej dawce nasycającej 800 mg/m², a następnie w dawce podtrzymującej 400 mg/m² dożylnie, co 2 tygodnie, analogicznie do schematu FOLFOX.

Założenia dla ocenianej technologii w skojarzeniu z CAPOX

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w EPAR Vyloy: „Pacjenci w badaniu GLOW otrzymywali 4 lub więcej cykli chemioterapii CAPOX podawanych w Dniu 1 (oksaliplatyna 130 mg/m²) oraz w Dniach 1–14 (kapecytabina 1000 mg/m²) cyklu 21-dniowego. Po 8 podaniach (4 cyklach) oksaliplatyny pacjentom umożliwiono kontynuację leczenia zolbetuksymabem i kapecytabiną według uznania badacza do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności”.

- Zolbetuksymab podawany był w pojedynczej dawce nasycającej 800 mg/m², a następnie w dawce podtrzymującej 600 mg/m² dożylnie, co 3 tygodnie, analogicznie do schematu CAPOX.

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 26. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
zolbetuksymab		
Średni kurs NBP za 1 [PLN]		https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/ [dostęp: 13.11.2024]
Dawka zalecana na podanie [mg/m ²]	800 jako pojedyncza dawka nasycająca 600 lub 400 jako dawka podtrzymująca	ChPL Vyloy
Pojedyncza dawka nasycająca [mg]	1 360	
Dawka zalecana na podanie [mg]	680 – w skojarzeniu z FOLFOX 1 020 – w skojarzeniu z CAPOX	
Liczba podań w cyklu	3 razy w skojarzeniu z FOLFOX 1 raz w skojarzeniu z CAPOX	
Czas trwania cyklu [dni]	21	
Cena za mg [PLN]		
FOLFOX		
Dawka oksaliplatyny zalecana na podanie [mg]	144,5	ChPL Vyloy
Dawka kwasu folinowego zalecana na podanie [mg]	680	
Dawka fluorouracylu zalecana na podanie [mg]	4 760	
Liczba cykli	4	
Czas trwania cyklu [dni]	42	
Liczba podań w cyklu leczenia	3	Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. na 1 stycznia 2025 ¹¹
Cena za 1 mg – oksaliplatyna [PLN]	0,53	
Cena za 1 mg – kwas folinowy [PLN]	0,299	
Cena za 1 mg – fluorouracyl [PLN]	0,011	
CAPOX		
Dawka oksaliplatyny zalecana na podanie [mg]	221	ChPL Vyloy
Dawka kapecytabiny zalecana na podanie [mg]	1 700	
Liczba cykli	4	
Czas trwania cyklu [dni]	21	
Liczba podań oksaliplatyny w cyklu leczenia	1	
Liczba podań kapecytabiny w cyklu leczenia	2	Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. na 1 stycznia 2025
Cena za 1 mg – oksaliplatyna [PLN]	0,53	
Cena za 1 mg – kapecytabina [PLN]	1,15	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

¹¹ Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 16.01.2025].

7.1.3. Wyniki

Zolbetuksymab + mFOLFOX6

Tabela 27. Oszacowanie wariantów kosztów leczenia zolbetuksymabem w skojarzeniu z mFOLFOX6 dla 4 cykli chemioterapii (ok. 5,6 miesiąca), w horyzoncie rocznym oraz do progresji (oszacowany PFS = 21 miesięcy)

Substancja czynna	Pojedyncza dawka nasycająca [mg]	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Czas trwania cyklu [dni]	Liczba cykli	Dawka całkowita [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
1	2	3	4	5	6	7 = (2)+(3*4*6)	8	9 = 7*8
Dla 4 cykli chemioterapii								
zolbetuksymab	1 360	680	3	42	4	25 840		
oksaliplatyna	0	144,5	3	42	4	5 202	0,53	919,02
kwask folinowy	0	680	3	42	4	24 480	0,299	2 439,84
fluorouracyl	0	4 760	3	42	4	171 360	0,011	628,32
RAZEM								
W horyzoncie rocznym								
zolbetuksymab	1 360	680	3	42	8	17 680		
oksaliplatyna	0	144,5	3	42	4	1 734	0,53	919,02
kwask folinowy	0	680	3	42	8	16 320	0,299	4 879,68
fluorouracyl	0	4 760	3	42	8	114 240	0,011	1 256,64
RAZEM								
Do progresji								
zolbetuksymab	1 360	680	3	42	15	31 960		
oksaliplatyna	0	144,5	3	42	4	6 502,5	0,53	919,02
kwask folinowy	0	680	3	42	15	30 600	0,299	9 149,4
fluorouracyl	0	4 760	3	42	15	214 200	0,011	2 356,2
RAZEM								

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem zolbetuksymabu w skojarzeniu ze schematem mFOLFOX6, na jednego pacjenta wyniósł dla 4 cykli terapii (ok. 5,6 miesiąca) ok. PLN. Koszt leczenia jednego pacjenta skojarzeniem zolbetuksymabu z mFOLFOX6 w horyzoncie rocznym (12 miesięcy) wyniósł ok. PLN, natomiast do progresji (ok. 21 miesięcy) wyniósł ok. PLN.

Zolbetuksymab + CAPOX

Tabela 28. Oszacowanie wariantów kosztów leczenia zolbetuksymabem w skojarzeniu z CAPOX dla 4 cykli chemioterapii (ok. 2,8 miesiąca), w horyzoncie rocznym oraz do progresji (oszacowany PFS = 13 miesięcy)

Substancja czynna	Pojedyncza dawka nasycająca [mg]	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli	Czas trwania 1 cyklu [dni]	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
1	2	3	4	5	6	7 = (2)+(3*4*5)	8	9 = 7*8
Dla 4 cykli chemioterapii								
zolbetuksymab	1 360	1 020	1	4	21	5 440		
oksaliplatyna	0	221	1	4	21	884	0,53	468,52
kapcytabina	0	1 700	2	4	21	13 600	1,15	15 640
RAZEM								
W horyzoncie rocznym								
zolbetuksymab	1 360	1 020	1	17	21	18 700		
oksaliplatyna	0	221	1	4	21	884	0,53	503,88
kapcytabina	0	1 700	2	17	21	57 800	1,15	66 470
RAZEM								

Do progresji								
zolbetuksymab	1 360	1 020	1	18	21	19 720		
oksaliplatyna	0	221	1	4	21	884	0,53	503,88
kapcytabina	0	1 700	2	18	21	61 200	1,15	70 380
							RAZEM	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem zolbetuksymabu w skojarzeniu ze schematem CAPOX, na jednego pacjenta wyniósł dla 4 cykli chemioterapii (ok. 2,8 miesiąca) ok. [redacted] PLN. Koszt leczenia jednego pacjenta skojarzeniem zolbetuksymabu z CAPOX w horyzoncie rocznym (12 miesięcy) wyniósł ok. [redacted] PLN, natomiast koszt do progresji (ok. 13 miesięcy) wyniósł ok. [redacted] PLN.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Metodyka

- Definicje:
 - Wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która stanowi odzwierciedlenie ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas odcięcia (ang. *truncation time*, *tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).
 - RMST (ang. *restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.
 - Zyskane lata życia LYG (ang. *life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).
- Dane wejściowe do oszacowania analizy RMST:
 - Wykres źródłowy z badania, tj. wykres Kaplana-Meiera reprezentujący ramię interwencji (*arm 0*), tj. skojarzenie zolbetuksymab + chemioterapia (FOLFOX lub CAPOX) oraz ramię komparatora (*arm 1*), tj. skojarzenie placebo z chemioterapią (FOLFOX lub CAPOX), obrazujący przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).
 - Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym.
- Metodyka:
 - Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
 - Analizę wykonano na podstawie kluczowego punktu końcowego badań rejestracyjnych SPOTLIGHT oraz GLOW tj. przeżycia całkowitego (OS) wśród pacjentów ramienia interwencji w porównaniu z pacjentami w ramieniu komparatora.
 - W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
 - Wielkość efektu interwencji i komparatora została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (RMST).
 - Zyskane lata życia (LYG) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji względem wartości RMST komparatora.
- Etapy procesu:
 - Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (ang. *individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona

z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.4.6*¹². Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

II. Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*¹³. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład Log-normalny, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*, AIC).

III. Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji. Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

7.2.2. Założenia

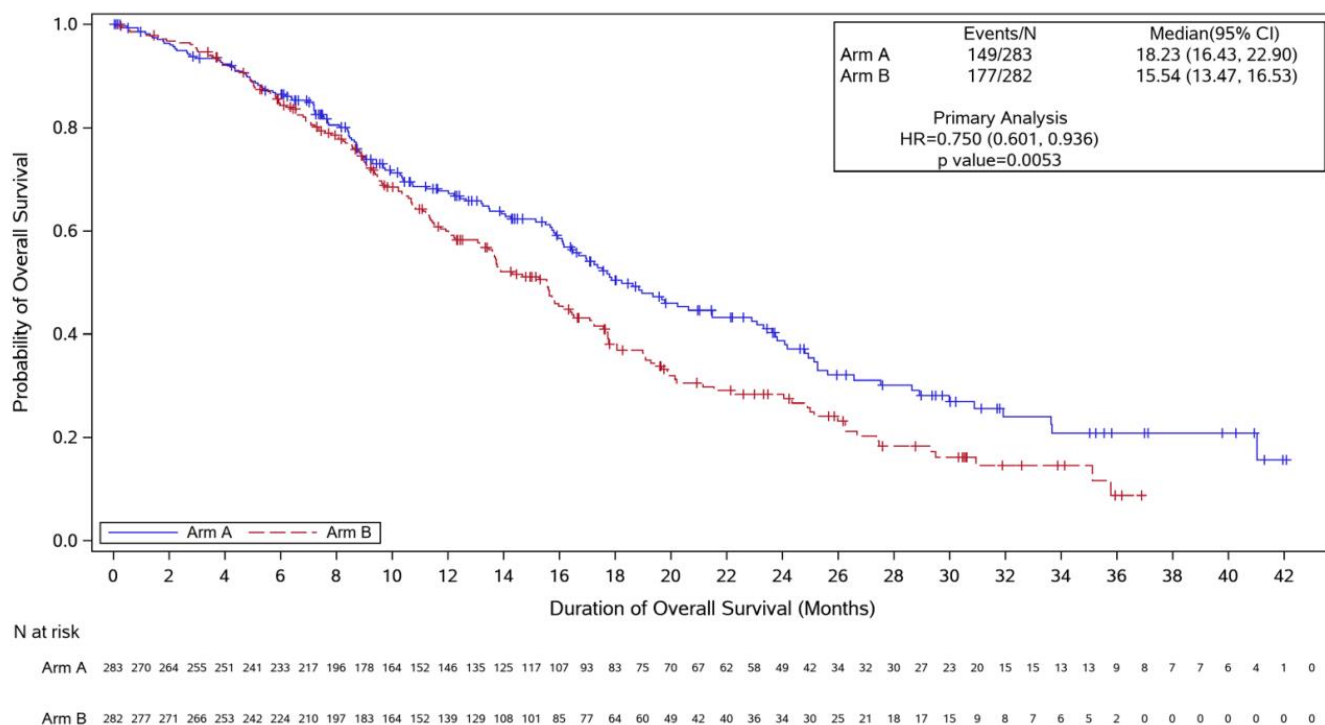
- Na podstawie analizy danych z badań rejestracyjnych SPOTLIGHT oraz GLOW, przyjęto modele oparte na przeżyciu całkowitym.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badań rejestracyjnych, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.
- Założenia dotyczące oszacowania kosztów terapii i komparatora zostały przedstawione w rozdziale 7.1.1.

7.2.3. Dane wejściowe

Zgodnie z założeniami, opisanymi w rozdziale 7.2.2, dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresów Kaplana-Meiera dla wyników OS badań rejestracyjnych SPOTLIGHT oraz GLOW, które zostały przedstawione poniżej.

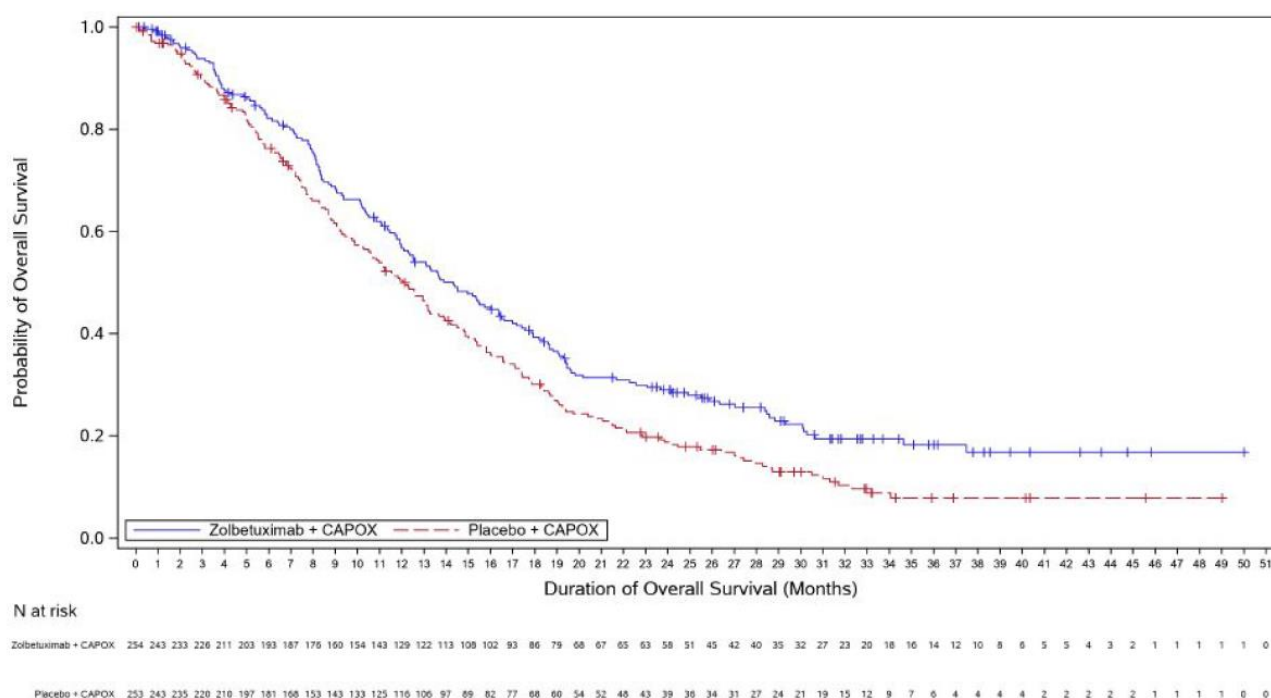
¹² A.Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp: 13.11.2024]

¹³ Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *Journal of Statistical Software*, 95(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14



Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS z badania SPOTLIGHT (data odcięcia danych 08 września 2023 r.)

Źródło: EPAR s. 94 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.11.2024].



Rysunek 10. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS z badania GLOW (data odcięcia danych 12 stycznia 2024 r.)

Źródło: EPAR s. 118 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.11.2024].

7.2.4. Wyniki

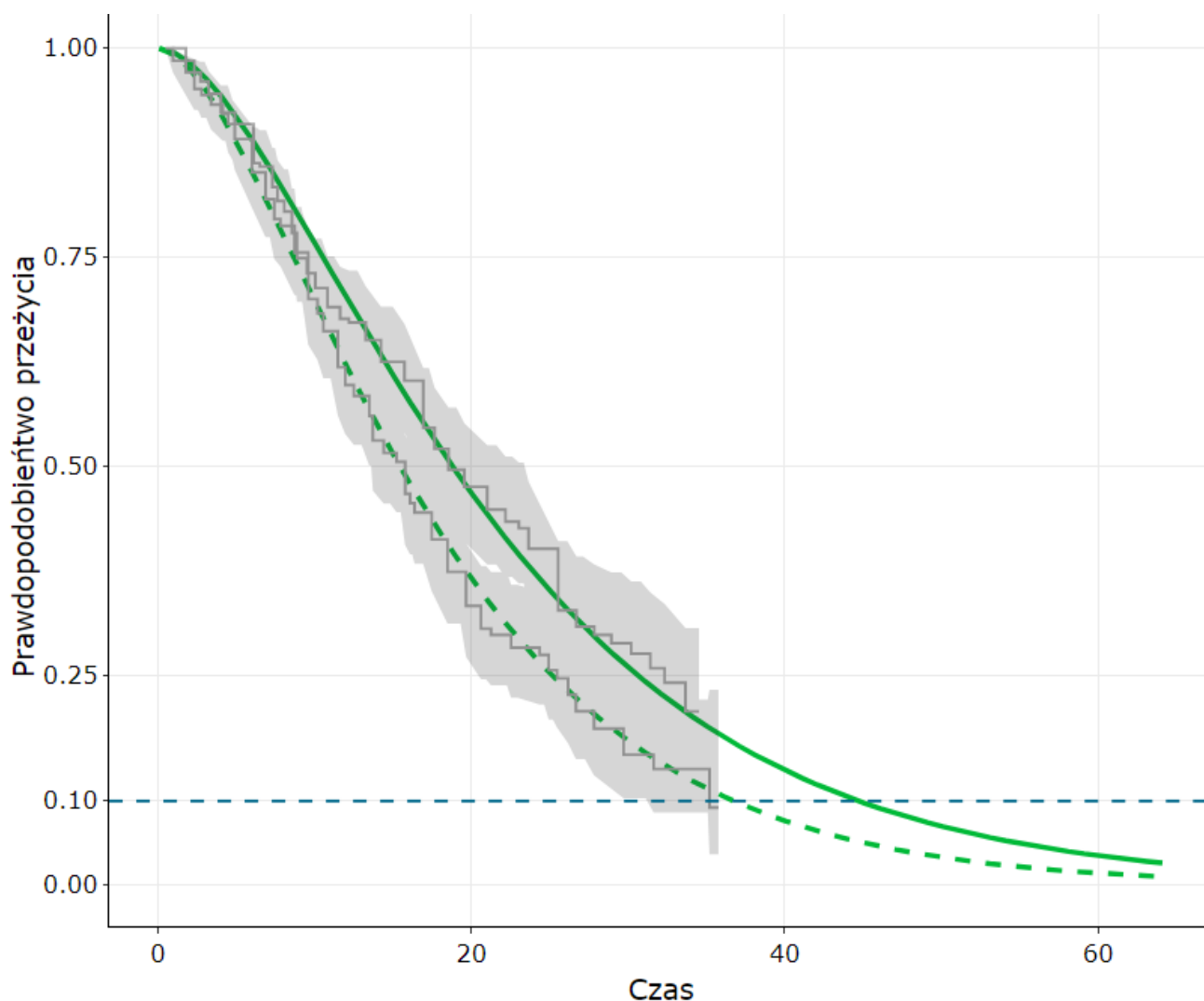
Badanie SPOTLIGHT

Tabela 29. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywotnim ($\tau=65$) dla skojarzenia z FOLFOX

	RMST	0.95 LCI	0.95 UCI
Arm 0 [msc]	22,4	20,27	24,87
Arm 1 [msc]	18,58	16,63	20,53
Δ RMST [msc]	3,82	3,64	4,34
LYG [lata]	0,32	0,30	0,36

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia dla skojarzenia zolbetuksymabu z FOLFOX przy użyciu rozkładu Gamma.



Rysunek 11. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Gamma (zolbetuksymab + FOLFOX)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 30. Oszacowanie inkrementalnego efektu zdrowotnego w horyzoncie dożywotnim przy stosowaniu zolbetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX

Horyzont dożywotni			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	1,69	1,39	0,30
Oczekiwany	1,87	1,55	0,32
Maksymalny (95%CI)	2,07	1,71	0,36
Optymistyczny	2,07	1,39	0,68
Pesymistyczny	1,69	1,71	-0,02

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie dożywotnim przy stosowaniu zolbetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: **0,32** LYG;
- w wariancie optymistycznym: **0,68** LYG;
- w wariancie pesymistycznym: **-0,02** LYG.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym 217 641 PLN.

Tabela 31. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika kosztów

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Horyzont dożywotni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Analizę ekonomiczną dla przyjmowania zolbetuksymabu w skojarzeniu z mFOLFOX6 vs mFOLFOX6 przedstawiono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim i aktualny próg efektywności kosztowej ok. razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. PLN/LYG (dla oczekiwanego LYG próg razy).

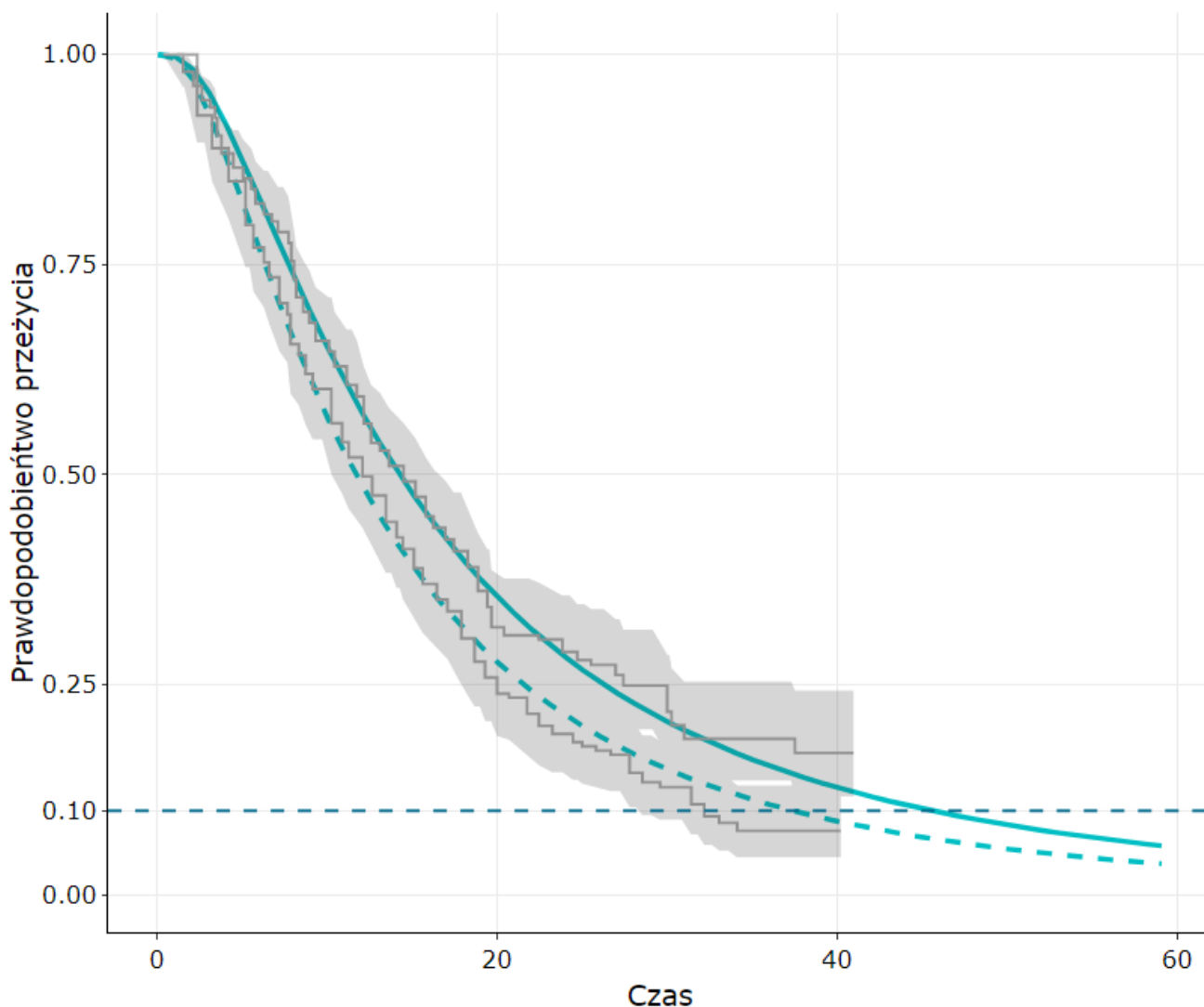
Badanie GLOW

Tabela 32. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywotnim (tau=60) dla skojarzenia z CAPOX

	RMST	0.95 LCI	0.95 UCI
Arm 0 [msc]	19,57	17,53	21,69
Arm 1 [msc]	16,54	14,73	18,54
ΔRMST [msc]	3,03	2,80	3,15
LYG [lata]	0,25	0,23	0,26

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia dla skojarzenia zolbetuksymabu z CAPOX przy użyciu rozkładu Log-normalny.



Rysunek 12. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Log-normalny (zolbetuksymab + CAPOX)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 33. Oszacowanie inkrementalnego efektu zdrowotnego w horyzoncie dożywotnim przy stosowaniu zolbetuksymabu w skojarzeniu z CAPOX

Wariant	Horyzont dożywotni		
	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	1,46	1,23	0,23
Oczekiwany	1,63	1,38	0,25
Maksymalny (95%CI)	1,81	1,55	0,26
Optymistyczny	1,81	1,23	0,58
Pesymistyczny	1,46	1,55	-0,08

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Natomiast oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie dożywotnim przy stosowaniu zolbetuksymabu w skojarzeniu z CAPOX wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: **0,25** LYG;
- w wariancie optymistycznym: **0,58** LYG;
- w wariancie pesymistycznym: **-0,08** LYG.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym 217 641 PLN.

Tabela 34. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika kosztów

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Analizę ekonomiczną dla przyjmowania zolbetuksymabu w skojarzeniu z CAPOX vs CAPOX przedstawiono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. PLN/LYG w horyzoncie dożywnim i aktualny próg efektywności kosztowej razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. PLN/LYG (dla oczekiwanego LYG próg razy).

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej leku Vyloy we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z CLDN 18.2-dodatnim i HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (via PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano 07.11.2024 roku i zaktualizowano 16.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Vyloy, zolbetuximab, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Do przeglądu systematycznego włączono 2 analizy. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo w wyniku przeszukiwania wolnotekstowego agencji HTA odnaleziono 1 analizę w trakcie oceny, pochodzącą z Wielkiej Brytanii. Jednak wyniki analizy nie zostały jeszcze opublikowane.

Tabela 35. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Huang 2023	<u>Populacja:</u> pacjenci z HER2 ujemnym, CLDN 18.2 dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ. <u>Typ analizy:</u> CEA (model Markova z trzema stanami zdrowia: brak progresji, progresja oraz zgon). <u>Perspektywa:</u> chiński system opieki zdrowotnej. <u>Dyskontowanie:</u> 5% na rok. <u>Horyzont czasowy:</u> 110 cykli (ok. 12,7 roku) <u>Źródła danych klinicznych:</u> badanie rejestracyjne SPOTLIGHT. <u>Próg opłacalności:</u> 3x PKB na mieszkańca Chin w 2022 r. (38 201 USD/QALY).	Zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6 (ZOL-FO) vs placebo w skojarzeniu z mFOLFOX6 (PLB-FO)	Analiza podstawowa <u>Efekty zdrowotne</u> ZOL-FO: 1,64 QALY PLB-FO: 1,23 QALY Inkrementalne QALY: 0,41 <u>Koszty całkowite</u> ZOL-FO: 87 746,35 USD (≈ 363 559,5 PLN*) PLB-FO: 11 947,81 USD (≈ 49 503,36 PLN*) Inkrementalne koszty: 75 798,54 USD (≈ 314 056,1 PLN*) <u>ICER:</u> 185 353,28 USD/QALY (≈ 767 974,25 PLN*/QALY) Probabilistyczna analiza wrażliwości: Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że ZOL-FO jest opłacalny w porównaniu z PLB-FO, przy progu opłacalności 38 201 USD/QALY wynosi 0%. ZOL-FO byłoby opłacalną opcją leczenia, gdyby jego cena spadła o 18,33% tj. 43,72 USD (≈ 181,15 PLN).
Lei 2024	<u>Populacja:</u> pacjenci z HER2 ujemnym, CLDN 18.2 dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ. <u>Typ analizy:</u> CEA (model Markova z trzema stanami zdrowia: brak progresji, progresja oraz zgon). <u>Perspektywa:</u> chiński system opieki zdrowotnej oraz amerykański płatnik opieki zdrowotnej. <u>Dyskontowanie:</u> 5% na rok (płatnik chiński) oraz 3% na rok (płatnik amerykański). <u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat. <u>Źródła danych klinicznych:</u> badanie rejestracyjne GLOW. <u>Próg opłacalności:</u> 3x PKB na mieszkańca Chin w 2023 r. (38 188 USD/QALY) oraz próg opłacalności dla Stanów Zjednoczonych wynoszący 150 000 USD/QALY.	Zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX vs placebo w skojarzeniu z CAPOX	Analiza podstawowa <u>Efekty zdrowotne w analizie z perspektywy płatnika amerykańskiego:</u> Zolbetuksymab + CAPOX: 1,22 QALY Placebo + CAPOX: 0,98 QALY Inkrementalne QALY: 0,24 <u>Efekty zdrowotne w analizie z perspektywy płatnika chińskiego:</u> Zolbetuksymab + CAPOX: 1,18 QALY Placebo + CAPOX: 0,95 QALY Inkrementalne QALY: 0,23. <u>Koszty całkowite w analizie z perspektywy płatnika amerykańskiego:</u> Zolbetuksymab + CAPOX: 215 835,26 USD (≈ 894 270,23 PLN*) Placebo + CAPOX: 19 043,15 USD (≈ 78 901,5 PLN*) Inkrementalne: 196 791,11 USD (≈ 815 364,6 PLN*) <u>Koszty całkowite w analizie z perspektywy płatnika chińskiego:</u> Zolbetuksymab + CAPOX: 69 801,00 USD (≈ 289 206,5 PLN*) Placebo + CAPOX: 6 978,32 USD (≈ 28 913,3 PLN*) Inkrementalne: 62 822,69 USD (≈ 260 293,25 PLN*) <u>ICER w analizie z perspektywy płatnika amerykańskiego:</u> 821 515,65 USD/QALY (≈ 3 403 785,8 PLN*/QALY) <u>ICER w analizie z perspektywy płatnika chińskiego:</u> 273 568,01 USD/QALY (≈ 1 133 474,34 PLN*/QALY) Probabilistyczna analiza wrażliwości: Krzywa akceptowalności opłacalności przy progu wynoszącym 150 000 USD/QALY wykazała prawie 0% prawdopodobieństwo, że zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX (w porównaniu z placebo + CAPOX) będzie opłacalną strategią w Stanach Zjednoczonych. Podobnie w przypadku pacjentów w Chinach prawdopodobieństwo, że zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX jest opłacalną opcją przy progu opłacalności wynoszącym 38 188 USD wynosi 0%. Aby leczenie zolbetuksymabem w skojarzeniu z CAPOX było opłacalne, zakładana cena zolbetuksymabu musiała zostać obniżona o 83,37% w Stanach Zjednoczonych i 82,25% w Chinach.

* Zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 16.01.2025 r. (Tabela nr 010/A/NBP/2025)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

W analizie Huang 2023¹⁴, dotyczącej porównania zolbetuksymabu w skojarzeniu z mFOLFOX6 z placebo w skojarzeniu z mFOLFOX6 oszacowano inkrementalne QALY wynoszące 0,41 oraz inkrementalne koszty wynoszące ok. 76 tys. USD (ok. 314 tys. PLN). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów wyniósł ok. 185 tys. USD/QALY (770 tys. PLN/QALY). Ponadto przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, iż prawdopodobieństwo, że ZOL-FO jest opłacalny w porównaniu do PLB – FO wyniosło 0%, przy założonym progu opłacalności. Zgodnie z publikacją Huang 2023 skojarzenie zolbetuksymabu z mFOLFOX6 nie jest efektywne kosztowo w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z CLDN 18.2-dodatnim i HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ.

W analizie Lei 2024¹⁵, dotyczącej porównania zolbetuksymabu w skojarzeniu z CAPOX z placebo w skojarzeniu z CAPOX oszacowano inkrementalne QALY wynoszące 0,24 oraz 0,23 odpowiednio w analizie z perspektywy płatnika amerykańskiego oraz chińskiego. Inkrementalny koszt wyniósł ok. 197 tys. USD (ok. 815 tys. PLN) oraz ok. 63 tys. USD (ok. 260 tys. PLN) odpowiednio w analizie z perspektywy płatnika amerykańskiego oraz chińskiego. Obliczony ICER w analizie z perspektywy płatnika w USA wyniósł ok. 820 tys. USD/QALY (ok. 3,4 mln PLN/QALY), a ICER w analizie z perspektywy płatnika chińskiego wyniósł ok. 270 tys. USD/QALY (ok. 1,1 mln PLN/QALY). Krzywa akceptowalności opłacalności przy progu wynoszącym 150 000 USD/QALY wykazała prawie 0% prawdopodobieństwo, że zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX (w porównaniu z placebo + CAPOX) będzie opłacalną strategią w Stanach Zjednoczonych. Podobnie w przypadku pacjentów w Chinach prawdopodobieństwo, że zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX jest opłacalną opcją przy progu opłacalności wynoszącym 38 188 USD wynosi 0%. Zgodnie z analizą, aby leczenie zolbetuksymabem w skojarzeniu z CAPOX było opłacalne, zakładana cena zolbetuksymabu musiała zostać obniżona o 83,37% w Stanach Zjednoczonych i 82,25% w Chinach.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania zolbetuksymabu/Vyloy we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z CLDN 18.2-dodatnim i HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.11.2024 r. a zaktualizowano 16.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *zolbetuximab* oraz Vyloy. W wyniku wyszukiwania odnaleziono informacje o 3 trwających ocenach z Wielkiej Brytanii (NICE), Kanady (CDA-AMC) i Niemiec (G-BA). Dodatkowo odnaleziono 1 rekomendację pozytywną z Francji (HAS).

¹⁴ Huang et. al. *Cost-effectiveness analysis of zolbetuximab plus mFOLFOX6 as the first-line treatment for CLDN18.2-positive, HER2-negative advanced gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma*; Front Pharmacol. 2023 Aug 31;14:1238009. doi: 10.3389/fphar.2023.1238009. PMID: 37719841; PMCID: PMC10500349 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10500349/pdf/fphar-14-1238009.pdf> [dostęp: 16.01.2025].

¹⁵ Lei et. al. *First-line treatment with zolbetuximab plus CAPOX for CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a cost-effectiveness analysis*; Therap Adv Gastroenterol. 2024 Nov 22;17:17562848241297052. doi: 10.1177/17562848241297052. PMID: 39582898; PMCID: PMC11583495; https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11583495/pdf/10.1177_17562848241297052.pdf [dostęp: 16.01.2025]

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Anglia 2024 https://www.nice.org.uk/guidance/development/gid-ta11316	W leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z CLDN 18.2-dodatnim i HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ	W trakcie (zgodnie z projektem rekomendacji: ocena negatywna)	Zgodnie z projektem rekomendacji zolbetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie nie jest zalecany w ramach przewidywanego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
Canada's Drug Agency; L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) Kanada 2025 https://www.cda-amc.ca/zolbetuximab	W skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny oraz platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, CLDN18.2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub GEJ	W trakcie (zgodnie z projektem rekomendacji: ocena pozytywna warunkowo)	Zgodnie z projektem rekomendacji zaleca się, aby zolbetuksymab do wstrzykiwań w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę był refundowany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (GEJ) z ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), których guzy są dodatkowo pod względem kładyny (CLDN) 18.2, tylko jeśli zostaną spełnione określone warunki. Warunki te nie zostały obecnie opublikowane.
Haute Autorite de Sante (HAS) Francja 2025 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3576557/fr/vylov-zolbetuximab-adenocarcinome-gastrique-et-de-la-jonction-oesogastrique	W skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączeniem przelykowo-żołądkowym, miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym, HER-2-ujemnym, którego guzy mają wynik CLDN 18.2-dodatni i które nie wykazują ekspresji PD-L1 lub, u których guzy wykazują PD-L1 CPS <5 lub którzy nie kwalifikują się do leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1.	Pozytywna (wczesny dostęp)	Zgodnie z dokumentem: - Wskazanie, o którym mowa we wniosku, stanowi poważną, rzadką i wyniszczającą chorobę, przy czym pacjenci cierpiący na gruczolakoraka połączenia żołądkowo-jelitowego są zazwyczaj diagnozowani w zaawansowanym stadium choroby, z rokowaniem zagrażającym życiu w krótkim okresie. - Jest to nowa metoda leczenia, która jest ukierunkowana konkretnie na białko łączące CLDN 18.2 i prawdopodobnie znacząco wpłynie na opiekę nad pacjentami pod względem skuteczności. - Nie ma już odpowiedniego leczenia dla rozważanego wskazania i u pacjentów, których guzy nie wykazują ekspresji PD-L1 lub które wykazują ekspresję PD-L1 CPS poniżej 5, lub które nie kwalifikują się do leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1 - Leczenie nie może zostać odroczone, ponieważ jest to poważna, rzadka i wyniszczająca choroba, dla której nie ma już odpowiedniego leczenia.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2025 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1145/	Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego, HER2-ujemny, pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę	W trakcie	Zaplanowano podjęcie decyzji na połowę kwietnia 2025 roku.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

Na dzień 16.01.2025 r. odnaleziono jedną rekomendację pozytywną z Francji (HAS) dotyczącą zezwolenia na wcześniejszy dostęp dla zolbetuksymabu we wskazaniu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem

żołądka lub połączeniem przełykowo-żołądkowym, miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym, HER-2-ujemnym, którego guzy mają wynik CLDN 18.2-dodatni i które nie wykazują ekspresji PD-L1 lub, u których guzy wykazują PD-L1 CPS <5 lub którzy nie kwalifikują się do leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1. W decyzji podkreślono, iż choroba ta jest wyniszczająca i rzadka, a zolbetuksymab jest innowacyjną metodą leczenia, ukierunkowaną na CLDN 18.2, zaznaczając jednocześnie, iż pacjenci bez oznaczonego statusu PD-L1 lub nie wykazują ekspresji PD-L1 nie mają dostępu do innego leczenia.

Dodatkowo odnaleziono informacje o trwającej ocenie z Wielkiej Brytanii, Niemiec oraz Kanady.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem zolbetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX, na jednego pacjenta wyniósł dla 4 cykli terapii (ok. 5,6 miesiąca) ok. [redacted] PLN. Koszt leczenia jednego pacjenta skojarzeniem zolbetuksymabu z FOLFOX w horyzoncie rocznym (12 miesięcy) wyniósł ok. [redacted] PLN, natomiast do progresji (ok. 21 miesięcy) wyniósł ok. [redacted] PLN.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie dożywotnim przy stosowaniu zolbetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: **0,32** LYG;
- w wariancie optymistycznym: **0,68** LYG;
- w wariancie pesymistycznym: **-0,02** LYG.

Analizę ekonomiczną dla przyjmowania zolbetuksymabu w skojarzeniu z mFOLFOX6 vs mFOLFOX6 przedstawiono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim i [redacted] aktualny próg efektywności kosztowej ok. [redacted] razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG (dla oczekiwanego LYG próg [redacted] razy).

Natomiast oszacowany koszt leczenia z wykorzystaniem zolbetuksymabu w skojarzeniu ze schematem CAPOX, na jednego pacjenta wyniósł dla 4 cykli chemioterapii (ok. 2,8 miesiąca) ok. [redacted] PLN. Koszt leczenia jednego pacjenta skojarzeniem zolbetuksymabu z CAPOX w horyzoncie rocznym (12 miesięcy) wyniósł ok. [redacted] PLN, natomiast koszt do progresji (ok. 13 miesięcy) wyniósł ok. [redacted] PLN.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie dożywotnim przy stosowaniu zolbetuksymabu w skojarzeniu z CAPOX wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: **0,25** LYG;
- w wariancie optymistycznym: **0,58** LYG;
- w wariancie pesymistycznym: **-0,08** LYG.

Analizę ekonomiczną dla przyjmowania zolbetuksymabu w skojarzeniu z CAPOX vs CAPOX przedstawiono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim i [redacted] aktualny próg efektywności kosztowej ok. [redacted] razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG (dla oczekiwanego LYG próg [redacted] razy).

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W analizie Huang 2023¹⁶, dotyczącej porównania zolbetuksymabu w skojarzeniu z mFOLFOX6 z placebo w skojarzeniu z mFOLFOX6 oszacowano inkrementalne QALY wynoszące 0,41 oraz inkrementalne koszty wynoszące ok. 76 tys. USD (ok. 314 tys. PLN). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów wyniósł ok. 185 tys. USD/QALY (770 tys. PLN/QALY). Ponadto przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, iż prawdopodobieństwo, że ZOL-FO jest opłacalny w porównaniu do PLB – FO wyniosło 0%, przy założonym progu opłacalności. Zgodnie z publikacją Huang 2023 skojarzenie zolbetuksymabu z mFOLFOX6 nie jest efektywne kosztowo w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z CLDN 18.2-dodatnim i HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ.

W analizie Lei 2024¹⁷, dotyczącej porównania zolbetuksymabu w skojarzeniu z CAPOX z placebo w skojarzeniu z CAPOX oszacowano inkrementalne QALY wynoszące 0,24 oraz 0,23 odpowiednio w analizie z perspektywy płatnika amerykańskiego oraz chińskiego. Inkrementalny koszt wyniósł ok. 197 tys. USD (ok. 815 tys. PLN) oraz ok. 63 tys. USD (ok. 260 tys. PLN) odpowiednio w analizie z perspektywy płatnika amerykańskiego oraz chińskiego. Obliczony ICER w analizie z perspektywy płatnika w USA wyniósł ok. 820 tys. USD/QALY (ok. 3,4 mln PLN/QALY), a ICER w analizie z perspektywy płatnika chińskiego wyniósł ok. 270 tys. USD/QALY (ok. 1,1 mln PLN/QALY). Krzywa akceptowalności opłacalności przy progu wynoszącym 150 000 USD/QALY wykazała prawie 0% prawdopodobieństwo, że zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX (w porównaniu z placebo + CAPOX) będzie opłacalną strategią w Stanach Zjednoczonych. Podobnie w przypadku pacjentów w Chinach prawdopodobieństwo, że zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX jest opłacalną opcją przy progu opłacalności wynoszącym 38 188 USD wynosi 0%. Zgodnie z analizą, aby leczenie zolbetuksymabem w skojarzeniu z CAPOX było opłacalne, zakładana cena zolbetuksymabu musiała zostać obniżona o 83,37% w Stanach Zjednoczonych i 82,25% w Chinach.

Na dzień 16.01.2025 r. odnaleziono jedną rekomendację pozytywną z Francji (HAS) dotyczącą zezwolenia na wcześniejszy dostęp dla zolbetuksymabu we wskazaniu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączeniem przełykowo-żołądkowym, miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym, HER-2-ujemnym, którego guzy mają wynik CLDN 18.2-dodatni i które nie wykazują ekspresji PD-L1 lub, u których guzy wykazują PD-L1 CPS <5 lub którzy nie kwalifikują się do leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1. W decyzji podkreślono, iż choroba ta jest wyniszczająca i rzadka, a zolbetuksymab jest innowacyjną metodą leczenia, ukierunkowaną na CLDN 18.2, zaznaczając jednocześnie, iż pacjenci bez oznaczonego statusu PD-L1 lub nie wykazujący ekspresji PD-L1 nie mają dostępu do innego leczenia.

Dodatkowo odnaleziono informacje o trwającej ocenie z Wielkiej Brytanii, Niemiec oraz Kanady.

¹⁶ Huang et. al. *Cost-effectiveness analysis of zolbetuximab plus mFOLFOX6 as the first-line treatment for CLDN18.2-positive, HER2-negative advanced gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma*; Front Pharmacol. 2023 Aug 31;14:1238009. doi: 10.3389/fphar.2023.1238009. PMID: 37719841; PMCID: PMC10500349 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10500349/pdf/fphar-14-1238009.pdf> [dostęp: 16.01.2025].

¹⁷ Lei et. al. *First-line treatment with zolbetuximab plus CAPOX for CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a cost-effectiveness analysis*; Therap Adv Gastroenterol. 2024 Nov 22;17:17562848241297052. doi: 10.1177/17562848241297052. PMID: 39582898; PMCID: PMC11583495; https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11583495/pdf/10.1177_17562848241297052.pdf [dostęp: 16.01.2025]

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Badanie SPOTLIGHT

- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Wysoka liczba ocenianych pacjentów.

Badanie GLOW

- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Większość pacjentów była rasy azjatyckiej (62,7%).
- Wysoka liczba ocenianych pacjentów.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Badanie SPOTLIGHT

- Badanie było prowadzone w Polsce (ośrodki znajdowały się w: Warszawie, Lublinie, Ostrołęce, Wieliszewie oraz Brzozowie).
- Rasa biała stanowiła 53,6%.

Badanie GLOW

Badanie nie było prowadzone w Polsce.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Badanie SPOTLIGHT

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (3 560) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.
- Nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy zastosowania interwencji w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej w zakresie wyników HR dla OS oraz PFS.

Badanie GLOW

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (2 310) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.
- Nie udowodniono istotnej statystycznie różnicy zastosowania interwencji w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej w zakresie wyników HR dla OS oraz PFS.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoeconomicznego

Badanie SPOTLIGHT oraz GLOW

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

- W modelach uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność kładyny 18.2, leczeni w pierwszej linii. Populacja docelowa obejmuje pacjentów z nieznanym statusem PD-L1.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (OS), zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) mierzony z użyciem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, QLQ-OG25, ogólnego bólu oraz EQ-5D-5L.
- Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia (TTCD) – definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego klinicznie istotnego, potwierdzonego pogorszenia, przy użyciu wyników PF, OG25-Pain i GHS/QoL mierzonych za pomocą EORTC QLQ-C30 i QLQ-OG25.
- Przeżycie wolne od progresji (PFS), zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia radiologicznej progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej, zgodnie z RECIST v1.1.
- Czas trwania odpowiedzi (DoR), definiowany jako okres od pierwszego wystąpienia PR lub CR, do daty PD lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej, zgodnie z RECIST v1.1.
- Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą ogólną odpowiedź w postaci potwierdzonej CR lub PR, zgodnie z RECIST v1.1.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Zolbetuksymab w pojedynczej dawce nasycającej 800 mg/m², a następnie 400 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie. Leczenie zolbetuksymabem w skojarzeniu ze schematem mFOLFOX6 należy kontynuować do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

- Przeżycie całkowite: mediana OS [miesiące]: 18;
- Przeżycie wolne od progresji: mediana PFS [miesiące]: 11;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie: oczekiwany ORR [%]: min. 48%;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: mediana DoR [miesiące]: 9.

Zolbetuksymab w pojedynczej dawce nasycającej 800 mg/m², a następnie 600 mg/m² dożylnie co 2 tygodnie. Leczenie zolbetuksymabem w skojarzeniu ze schematem CAPOX należy kontynuować do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

- Przeżycie całkowite: mediana OS [miesiące]: 14;
- Przeżycie wolne od progresji: mediana PFS [miesiące]: 8;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie: oczekiwany ORR [%]: min. 42,5%;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: mediana DoR [miesiące]: 6.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Sahin 2021 Sahin et. al. *FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma*, ESMO, Annals of Oncology, Volume 32, Issue 5, May 2021, Pages 609-619.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2023 American Society Of Clinical Oncology, Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.02331?role=tab> [dostęp: 15.01.2024]
- Huang 2023 Huang et al. *Cost-effectiveness analysis of zolbetuximab plus mFOLFOX6 as the first-line treatment for CLDN18.2-positive, HER2-negative advanced gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma*, Front. Pharmacol. 14:1238009. doi: 10.3389/fphar.2023.1238009.
- Lei 2024 Lei et. al. *First-line treatment with zolbetuximab plus CAPOX for CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a cost-effectiveness analysis*; Therap Adv Gastroenterol. 2024 Nov 22;17:17562848241297052. doi: 10.1177/17562848241297052. PMID: 39582898; PMCID: PMC11583495; https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11583495/pdf/10.1177_17562848241297052.pdf
- NICE 2024 National Institute for Health and Care Excellence, *Zolbetuximab with chemotherapy for untreated claudin 18.2-positive HER2 negative unresectable advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma [ID5123]*, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11316> [dostęp: 16.01.2025].
- PTOK 2015 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory układu pokarmowego, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf [dostęp: 15.01.2024].
- ESMO 2022 European Society for Medical Oncology, Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2901851-8> [dostęp: 15.01.2024].
- NCCN 2024, National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf [dostęp: 15.01.2024].

Pozostałe publikacje

- ChPL Vyloy Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyloy https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyloy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.01.2025].
- EPAR Vyloy European Public Assessment Report Vyloy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 15.01.2025].
- ICD-10 <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/> [dostęp: 04.10.2024].
- ICD-11 <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/> [dostęp: 04.10.2024].
- Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 16.01.2025].
- SRP nr 35/2023 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2023 z dnia 27 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15 C16).*
- Rekomendacja nr 32/2023 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 32/2023 z dnia 31 marca 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16).*
- NCT03504397 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03504397?term=NCT03504397&rank=1> [dostęp: 17.10.2024].
- NCT04086758 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04086758?intr=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=1> [dostęp: 17.10.2024].
- NCT03528629 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03528629?intr=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=2> [dostęp: 17.10.2024].
- NCT01197885 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01197885?intr=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=6> [dostęp: 17.10.2024].
- NCT03653507 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03653507?intr=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=8> [dostęp: 17.10.2024].
- NCT01630083 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01630083?intr=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=9> [dostęp: 17.10.2024].
- NCT03504397 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03504397?intr=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=10> [dostęp: 17.10.2024].
- NCT03505320 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505320?intr=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=11> [dostęp: 17.10.2024].
- NCT01671774 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01671774?intr=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=12> [dostęp: 17.10.2024].
- NCT05482893 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05482893?intr=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=13> [dostęp: 17.10.2024].
- WHO VigAccess 2024 <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 16.01.2025].
- EudraVigilance Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków EudraVigilance <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 16.01.2025].

FAERS 2024	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis [dostęp: 16.01.2025].
WebPlotDigitizer	Rohatgi A., WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. https://automeris.io/WebPlotDigitizer [dostęp: 13.11.2024].
Baio 2020	Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." <i>Journal of Statistical Software</i> , *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14.
NBP 2024	Narodowy Bank Polski, Kursy walut, Tabela nr 220/A/NBP/2024 z dnia 2024-11-13, https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/ [dostęp: 13.11.2024].
NBP 2025	Narodowy Bank Polski, Kursy walut, Tabela nr 010/A/NBP/2025 z dnia 2025-01-16, https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/ [dostęp: 16.01.2025].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

The initially claimed therapeutic indication was: “Vyloy, in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2 negative gastric or gastro-oesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma whose tumours are Claudin (CLDN) 18.2 positive.”

Epidemiology and screening tools/prevention

Gastric cancer is the fifth most common cancer and the fourth leading cause of cancer death worldwide. In 2020, there were an estimated 1.1 million new cases and approximately 770 000 deaths worldwide from gastric cancer. Incidence and mortality of gastric cancer is about 2-fold higher in males vs females. In Europe, the overall 5-year survival rate of gastric cancer for all stages of gastric cancer combined was estimated at 26%.

Biologic features

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) is overexpressed for approximately 20% of patients with locally advanced or metastatic gastric/GEJ adenocarcinoma.

CLDN18.2 is a member of the CLDN family of more than 20 structurally related proteins that are involved in the formation of tight junctions in epithelia and endothelia. Tight junctions are essential for the tight sealing of the cellular sheets forming a luminal barrier and controlling paracellular ion flux. There are 2 main splice variants of CLDN18, one of which is mainly expressed in the lung (CLDN18.1) and the other is predominantly expressed in the stomach (CLDN18.2).

CLDN18.2 is a highly cell type-specific differentiation antigen that is expressed by differentiated gastric mucosa cells in the pit and base regions of gastric glands. Moreover, CLDN18.2 is not detectable in any other normal cell type of the human body either at transcript level or as protein. CLDN18.2 is expressed in a number of human cancers including gastric and pancreatic adenocarcinomas. The expression of CLDN18.2 is retained upon malignant transformation of gastric epithelia and is present in approximately 80% of primary gastric adenocarcinomas. CLDN18.2 expression was detected in diffuse and intestinal gastric adenocarcinomas. CLDN18.2 is also expressed in lymph node metastases of gastric adenocarcinomas and in distant metastases, including bile duct, lung, and the ovary.

Clinical presentation, diagnosis

Most patients have symptoms of advanced stage gastric cancer at the time they are diagnosed. In patients with metastatic disease, survival rates are markedly lower with an estimated 5-year survival rate of 6%. There remains a serious unmet medical need for the treatment of locally advanced unresectable or metastatic gastric and GEJ adenocarcinoma.

Management

Currently recommended first-line therapies for locally advanced unresectable or metastatic disease include chemotherapy backbone (fluoropyrimidine- and platinum-containing cytotoxic drugs) in combination with therapy depending on HER2 and PD-L1 CPS status:

- For the 80% of patients with HER2-negative locally advanced or metastatic gastric/GEJ adenocarcinoma, the treatment is chemotherapy alone or, based on PD-L1 CPS status, in combination with nivolumab or pembrolizumab. OPDIVO was approved in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy for the first-line treatment of adult patients with HER2-negative advanced or metastatic gastric, gastro-oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma whose tumours express PD-L1 with a combined positive score (CPS) ≥ 5 . Keytruda received an approval for the first-line treatment of HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD L1 with a CPS ≥ 1 .*

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 37. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2 ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
PTOK 2015, Polska, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotyukladu_pokarmowego_20151202.pdf	Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia PTOK zostały opublikowane przed rejestracją zolbetuksymabu. <u>Wybrane rekomendacje w leczeniu nieresekcyjnego miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego w I linii leczenia:</u> • Chemioterapia - o DCF (docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl); - o ECF (epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl); - o ECX (epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina); - o EOX (epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina); - o CPT-11 + FU/LV (irinotekan + folinian wapniowy + fluorouracyl); - o XP (kapecytabina + cisplatyna); - o FUP (fluorouracyl + cisplatyna); - o ELF (folinian wapniowy + etopozyd + fluorouracyl); • Chemioradioterapia w guzach połączenia przełykowo-żołądkowego.
ESMO 2022 https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2901851-8	Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia ESMO zostały opublikowane przed rejestracją zolbetuksymabu. Recommendations MANAGEMENT OF ADVANCED AND METASTATIC DISEASE <u>First-line ChT, targeted therapy and immunotherapy</u> • <i>First-line ChT with a platinum and fluoropyrimidine is recommended. Oxaliplatin is preferred, especially for older patients [I, A]. S-1 is commonly used in Asian patients [I, A].</i> • <i>Due to higher levels of toxicity and uncertain survival benefit over recommended doublet regimens, first-line taxane-based triplet ChT is not recommended as a standard approach [I, C].</i> • <i>Irinotecan-5-FU can be considered an alternative option for patients who do not tolerate platinum compounds [II, B].</i> • <i>Nivolumab-ChT is recommended for advanced, untreated gastric, OGJ (oesophagogastric junction) and oesophageal cancer with a PD-L1 CPS ≥ 5 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4].</i> • <i>Pembrolizumab is approved for patients with AC of the oesophagus and OGJ expressing PD-L1 CPS ≥ 10 [II, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 4].</i> <i>Levels of evidence:</i> I – evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity; II – small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity; III – prospective cohort studies; IV – retrospective cohort studies or case-control studies; V – studies without control group, case reports, expert opinions. <i>Grades of recommendation:</i> A – strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended; B – strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended; C – insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional; D – moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended; E – strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.
NCCN 2024, https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1434	Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia NCCN zostały opublikowane przed rejestracją zolbetuksymabu. SYSTEMIC THERAPY FOR UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED, RECURRENT, OR METASTATIC DISEASE <u>First-line therapy</u> <u>Preferred Regimens:</u> • <i>HER2 overexpression negative</i> - o Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS ≥ 5) (category 1); - o Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥ 1 (category 1 for PD-L1 CPS ≥ 10; category 2B for PD-L1 CPS 1 to <10); - o Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine), oxaliplatin and zolbetuximab-clzb for CLDN18.2 positive (category 1) - o Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine) and oxaliplatin;

	- Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine), cisplatin, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥ 1 (category 1 for PD-L1 CPS ≥ 10; category 2B for PD-L1 CPS 1 to <10); - Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine) and cisplatin. Other recommended Regimens - Fluorouracil, and irinotecan; - Paclitaxel with or without carboplatin or cisplatin; - Docetaxel with or without cisplatin; - Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine); - Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil. Useful in Certain Circumstances - HER2 overexpression negative - Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS <5) (category 2B). Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate All recommendations are category 2A unless otherwise indicated
ASCO 2023, https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.02331?role=tab	Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia ESMO zostały opublikowane przed rejestracją zolbetuksymabu. Recommendations First-line therapy Recommendation 1.1. For human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative patients with gastric adenocarcinoma (AC) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) combined positive score (CPS) ≥ 5, first-line therapy with nivolumab in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy (CT) is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong). Recommendation 1.2. For HER2-negative patients with esophageal or gastroesophageal junction (GEJ) AC, first-line therapy with nivolumab for patients with PD-L1 CPS ≥ 5, or pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥ 10, in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based CT is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Strong). Strength of Recommendation: Strong – There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation. Moderate – There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation. Weak – There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

11.3.1 Opinia Pani dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej

1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1.	W skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ)	ok. 1500	ok. 1368	Ok 50%	KRN Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego szacunek własny

	wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2				
--	--	--	--	--	--

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
W skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2	FLOT	20%	10%	☐	☐	Zalecenia NCCN, ESMO, PTOK
	CAPOX	50%	40%	☐	☐	Zalecenia NCCN, ESMO, PTOK
	CAPOX+NIVO PD-L1 >5%	10%	10%	☐	☒	Zalecenia NCCN, ESMO, PTOK
	CAPOX+Vyloy	0%	20%	☐	☒	Zalecenia NCCN, ESMO, PTOK
	LF6 /BSC	20%	20%	☒	☐	Zalecenia NCCN, ESMO, PTOK

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Badanie z populacją kaukaską, gdyż w badaniach rejestracyjnych zarówno w badaniu SPOTLIGHT jak i GLOW populacja kaukaska stanowiła 53% pozostali to populacja azjatycka. Rasa kaukaska różni się genotypowo od rasy azjatyckiej, więc ocena rzeczywistej korzyści dla naszej populacji wydaje mi się istotna. W obu badaniach w rasie azjatyckiej wypadły lepsze mediany zarówno w PFS jak OS. Największe korzyści stwierdzono w populacji japońskiej.

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Odpowiedź jak wyżej gorsze wyniki oceniono w grupie z lokalizacją guza połączenia przełykowo-żołądkowego - GEJ.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Otrzymywali w obu badaniach chemioterapię standardową zgodnie również z naszymi rekomendacjami tzn. FOLFOX lub CAPOX.

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

Różnice w wynikach zaobserwowano między rasą białą i azjatycką z korzyścią dla rasy azjatyckiej, również lepsze wyniki uzyskano w chorobie nawrotowej czyli po pierwotnej gastrektomii, jak również z ograniczoną do dwóch miejsc lokalizacji przerzutów, czyli choroba o mniejszym zasięgu. Stan sprawności chorych zdecydowanie wg ECOG=0.

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Stopień zaawansowania zmian, czyli chorobę o ograniczonej liczbie miejsc przerzutowych, również nawrót choroby, czyli chorzy po pierwotnej gastrektomii, w stanie klinicznym wg ECOG=0.

Oczywiście podstawą doboru jest potwierdzenie guza CLDN18.2 – dodatniego definiowanego jako >75% komórek guza wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowe CLDN18.

Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Stosowany lek jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko cząsteczce ścisłego połączenia CLDN 18.2. Jest to przeciwciało mieszane mysio/ludzkie. Dlatego istnieje ryzyko nadwrażliwości. Stąd w/w leczenie może być prowadzone w Oddziałach do tego przygotowanych i pod nadzorem specjalistycznej kadry medycznej z onkologii klinicznej.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Stosowany lek jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko cząsteczce ścisłego połączenia CLDN 18.2. Jest to przeciwciało mieszane mysio/ludzkie. Dlatego istnieje ryzyko nadwrażliwości. Stąd w/w leczenie może być prowadzone w Oddziałach do tego przygotowanych i pod nadzorem specjalistycznej kadry medycznej z onkologii klinicznej.

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

NIE.

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Standardowo jak w innych Programach lekowych – co 2-3 miesiące ocena obrazowa z oceną odpowiedzi wg RECIST, oraz niekontrolowane toksyczności.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Leczenie powinno być prowadzone do progresji lub niekontrolowanych toksyczności. Analizując wyniki badań rejestracyjnych mediana PFS wynosiła ok.14 miesięcy.

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Ponieważ warunkiem zastosowania i skuteczności w/w technologii jest obecność Białka Klaudyny które jest biomarkerem odpowiedzi, a więc musi być nadekspresja CLDN18 co spotyka się w ok 38% rakach żołądka, brak receptora HER-2.

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Konieczność oceny w guzie CLDN18.2 – dodatniego definiowanego > 75% komórek guza wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowego CLDN18, co musi być potwierdzone za pomocą testu diagnostyki in vitro (IVD) oznaczonego znakiem CE, jeśli niedostępny. To może być inny zwalidowany test.

Komparatory (alternatywne opcje leczenia)

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Do tej pory nie oceniano innych podobnych czyli guzów z CLDN18.2 – dodatnim.

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Dla wyselekcjonowanej grupy chorych zastosowanie leczenia z potencjalną korzyścią w zakresie OS i PFS.

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Nie uwzględniano omawianej grupy chorych z CLDN18+.

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Nie.

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

Nie.

Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

PFS i OS.

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Nie.

Pozostałe pytania

1. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długo- jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Ocena wg RECIST co 2-3 miesiące, *follow-up* 18m jak w badaniach rejestracyjnych.

2. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Badania oceniające parametry morfotyczne, parametry nerkowe, wątrobowe, wyjściowo potwierdzenie obecności ekspresji CLDN18.2 – dodatnim., HER-2 ujemny.

3. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi – tak jak w ChPL.

4. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Konieczność oceny w guzie CLDN18.2 – dodatniego definiowanego >75% komórek guza wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowego CLDN18, co musi być potwierdzone za pomocą testu diagnostyki *in vitro* (IVD) oznaczonego znakiem CE, jeśli niedostępny. To może być inny zwalidowany test. Określenie finansowania w/w testu, gdyż u chorych z w/w guzem żołądka - rakiem z uwagi na wskazania rejestracyjne – I linia leczenia, należałoby każdemu z pacjentów w IV stadium choroby po spełnieniu pozostałych kryteriów tzn. parametrów wydolności narządowej i stanu sprawności wg ECOG – oznaczyć ten parametr jako podstawowy czynnik selekcyjny chorych do efektywnego zastosowania w/w leczenia.

5. Inne uwagi.

Brak.

11.3.2. Opinia Pani Igi Rawickiej, Prezes Fundacji EuropaColon Polska

Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Fundacja EuropaColon Polska
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Choroby przewodu pokarmowego z naciskiem na nowotwory przewodu pokarmowego z naciskiem na poprawę profilaktyki tych chorób oraz wsparcie pacjentów w chorobie i dostęp do nowoczesnego leczenia.
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	Aktualnie jedyną osobą prowadzącą działalność jest Prezes Fundacji.

4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	Digestive Cancers Europe Pancreatic Cancer Europe World Pancreatic Cancer Cancer Patients Europe GI Cancers Alliance Global Colon Cancer Association Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej All Can Polska
----	---	--

Wpływ choroby na życie u pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	Im wcześniej zostanie wykryty rak żołądka, tym większe szanse na radykalną resekcję żołądka. Kluczową informacją dla pacjenta powinna być wiedza o tym, że człowiek może żyć bez żołądka. A tego pacjenci nie wiedzą. Niestety aż 40% pacjentów diagnozowanych jest z obecnością przerzutów odległych. Jednym z większych wyzwań z przypadku raka żołądka są kwestie żywieniowe. Warto zapoznać się z wypowiedzią Dr Aleksandry Kapąły z naszej kampanii „Zaopiekuj się żołądkiem” https://youtu.be/ZGQETLZW6p8?si=Mgi4v24nye6xaOzs Konkretne porady zebrane zostały w poradniku dla pacjentów: https://europacolnypolska.pl/poradnik-dietetyczny-dla-pacjentow-z-rakiem-przelyku-i-rakiem-zoladka/ Porady psychoonkologa zebraliśmy w materiale pod linkiem: https://youtu.be/fiuhEI7vUQk?si=h7Vf-qAv47OqNPiV A wszelkie kwestie wsparcia socjalnego zawarliśmy w poradniku dr n. med. Marioli Kosowicz: https://europacolnypolska.pl/wp-content/uploads/2024/07/pomoc-socjalna-F.EUROPACOLON-Polska.pdf i wypowiedzi p. Moniki Szawłowskiej z NIO-PiB https://youtu.be/M2R3QVUAbNQ?si=NowKQrEel_oFy6DD
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	Na raka żołądka choruje więcej mężczyzn. Roczne zachorowania to 4757 kobiet i mężczyzn w 2021 KRN. Rocznie zaś umiera 4359 osób. W przypadku diagnozy na zaawansowanym etapie choroby 5 lat przeżywa raptem 6%. 33% przeżywa, gdy obecne są tylko regionalne przerzuty. W momencie diagnozy aż 62% osób ma przerzuty regionalne i odległe.
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	-
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	-

Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	Pacjentom z przerzutowym rakiem żołądka można zaproponować chemioterapię, chemioterapię w połączeniu z radioterapią lub terapię celowaną, m.in. immunoterapię. Chemioterapia jest najczęściej stosowaną spośród trzech dostępnych metod leczenia przerzutowego raka żołądka. Schematy leczenia zostały omówione w raporcie z 2023 roku, jednak jeszcze przed refundacją immunoterapii https://europacolnypolska.pl/wp-content/uploads/2023/05/GI_raport_updated.pdf
2.	Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, połykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich).	Działania niepożądane chemioterapii zależą od rodzaju i dawek podawanych leków. Do częstych działań niepożądanych należą: uczucie zmęczenia, nudności, wypadanie włosów, luźne stolce (biegunka) lub zaparcia, zmniejszenie łaknienia i zaburzenia smaku, obniżona odporność na zakażenia, zwiększona podatność na krwawienie lub zasinienia, utrata masy ciała.
3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	O zaletach m. in. immunoterapii wypowiedział się w ramach naszej kampanii dr Maciej Kawecki w https://youtu.be/nwrHvg14_gg?si=zs3qUwMmrX9xR1BG

		Najważniejszą kwestią jest wydłużanie czasu do progresji choroby dzięki stosowaniu dostępnych terapii w kolejnych liniach leczniczych. Możliwość stosowania chemioterapii w domu we wlewach dzięki zastosowaniu pomp elastomerowych.
4.	Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).	-
5.	Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.	Poza wymienionymi wyżej większym wyzwaniem dla pacjentów są: obniżona odporność na zakażenia i zwiększona podatność na krwawienie lub zasinienia.
6.	Proszę wskazać obawy/ zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.	Zarówno chemioterapia jak i radioterapia nie mogą być stosowane cały czas. Muszą być zachowane przerwy. Ich stosowanie jest możliwe tak długo jak długo toleruje je organizm pacjenta (działania niepożądane) lub do progresji choroby.
7.	Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).	-

Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej Vyloy (zolbetuksymab)

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Vyloy, jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	Skuteczność nowych terapii. Pacjenci oczekują na lek, który ich wyleczy, a jeśli takiego nie ma, to wydłuży ich życie o kolejne miesiące.
2.	Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie: • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów.	Leczenie ocenianym lekiem dostępne może być tylko dla „.. pacjentów z guzem CLDN18.2-dodatnim definiowanym jako $\geq 75\%$ komórek guza wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowego CLDN18, co musi być potwierdzone za pomocą testu do diagnostyki in vitro (IVD) oznaczonego znakiem CE, przeznaczonego do tego rodzaju badań.” Jest to zatem ograniczona grupa pacjentów. Jednak to potwierdza po raz kolejny, że mamy do czynienia z medycyną personalizowaną i oznacza to, że nie mamy jednego leku dla wszystkich pacjentów, tylko leki celowane dla wybranych zidentyfikowanych grup chorych z rakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego.
3.	Proszę wymienić obawy/ zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie: • Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby; • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem); • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego;	Pacjenci gotowi są zaakceptować szereg różnych działań niepożądanych jeśli leczenie jest skuteczne. Z pewnością istnieją granice takiej tolerancji, jednak wszystkie tego typu kwestie należy omówić z pacjentem indywidualnie.

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
	• Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); • Innych obaw niewymienionych powyżej.	

Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Vyloy (zolbetuksymab)

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących Fruzaqla.

Brak znajomości pacjentów przyjmujących nową terapię.

Dodatkowe informacje

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W przypadku raka żołądka sugeruję zapoznanie się z publikacją „Aktualna sytuacja pacjentów z nowotworami układu pokarmowego w Polsce” umieszczoną pod linkiem: https://europacolnpolska.pl/wp-content/uploads/2023/05/GI_raport_updated.pdf.

Analiza została zaprezentowana w marcu 2023 roku jeszcze przed refundacją immunoterapii, ale nie ma w niej na pewno terapii ocenianych w aktualnym raporcie. Świadczy to o tym, że, co bardzo cieszy, pojawiają się nowe terapie w nowotworach przewodu pokarmowego, ale też jak widać, Polscy pacjenci mogą spodziewać się dostępności nowych terapii w zdecydowanie krótszym czasie niż to bywało w latach poprzednich.

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 38. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących zolbetuksymabu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	A Pharmacokinetic Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Chinese Subjects With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma NCT04086758	I	Zakończone	Pierwsza lub kolejna	18.10.2019	22.01.2021	22.01.2021	12	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04086758?int=r=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=1	bd*
Nie	A Study of IMAB362 in Japanese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma NCT03528629	Nie dotyczy	Zakończone	Pierwsza lub kolejna	08.06.2018	09.06.2020	09.06.2020	18	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03528629?int=r=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=2	bd*
bd*	Efficacy and Safety Study of Multiple Doses of IMAB362 in Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer NCT01197885	II	Zakończone	Pierwsza lub kolejna	03.09.2010	13.08.2015	13.08.2015	54	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01197885?int=r=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=6	bd*
Tak	A Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared With Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects With Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (GLOW) NCT03653507	III	Aktywne, nie rekrutuje	Pierwsza	28.11.2018	25.10.2022	31.03.2025	507	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03653507?int=r=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=8	W momencie ukończenia badania

bd*	Efficacy and Safety of IMAB362 in Combination With the EOX Regimen for CLDN18.2-positive Gastric Cancer (FAST) NCT01630083	II	Zakończone	Pierwsza	19.07.2012	31.01.2019	31.01.2019	252	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01630083?int=r=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=9	bd*
Tak	A Phase 3 Efficacy, Safety and Tolerability Study of Zolbetuximab (Experimental Drug) Plus mFOLFOX6 Chemotherapy Compared to Placebo Plus mFOLFOX6 as Treatment for Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer (Spotlight) NCT03504397	III	Aktywne, nie rekrutuje	Pierwsza	21.06.2018	09.09.2022	31.03.2025	566	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03504397?int=r=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=10	W momencie ukończenia badania
bd*	A Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Adults With Gastric Cancer (ILUSTRO) NCT03505320	II	Rekrutuje	Pierwsza lub kolejna	29.06.2018	30.04.2025	31.12.2026	143	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505320?int=r=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=11	W momencie ukończenia badania
bd*	Safety and Activity of IMAB362 in Combination With Zoledronic Acid and Interleukin-2 in CLDN18.2-positive Gastric Cancer (PILOT) NCT01671774	I	Zakończone	bd*	16.10.2012	13.10.2014	13.10.2014	29	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01671774?int=r=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=12	bd*
bd*	PT886 For Treatment of Patients With Metastatic/Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction and Pancreatic Adenocarcinoma (the TWINPEAK Study) NCT05482893	I/II	Rekrutuje	Pierwsza lub kolejna	15.03.2023	12.2025	04.2026	114	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05482893?int=r=zolbetuximab&limit=25&page=1&rank=13	W momencie ukończenia badania

* bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. [dostęp: 17.10.2024].

11.5. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 39. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Vyloy w bazie Medline *via* Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Vyloy OR zolbetuximab OR IMAB362	104
#2	Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma OR gastric adenocarcinoma OR GEJ adenocarcinoma OR gastric/GEJ adenocarcinoma	43 829
#3	First-line treatment OR initial treatment OR first-line OR first line	1 236 953
#4	advance* OR locally advance* unresectable OR metastatic OR metasta*	3 217 958
#5	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR clinical trials as topic OR randomly OR trial	2 977 508
#6	HER2-Negative OR HER2- OR HER2 negativ*	45 377
#7	Claudin 18.2-Positive OR CLDN 18.2+ OR CLDN 18.2-positiv* OR expression CLDN OR expression claudin 18.2	511
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 AND #7	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 40. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Vyloy w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Vyloy OR zolbetuximab OR IMAB362	57
#2	Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma OR gastric adenocarcinoma OR GEJ adenocarcinoma OR gastric GEJ adenocarcinoma	3 053
#3	First-line treatment OR initial treatment OR first-line OR first line	104 200
#4	advance* OR locally advance* unresectable OR metastatic OR metasta*	147 010
#5	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR clinical trials as topic OR randomly OR trial	1 821 287
#6	HER2 Negative OR HER2 OR HER2 negativ*	8 748
#7	Claudin 18.2 Positive OR CLDN 18.2 OR CLDN 18.2-positiv* OR expression CLDN OR expression claudin 18.2	37
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 AND #7	13

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

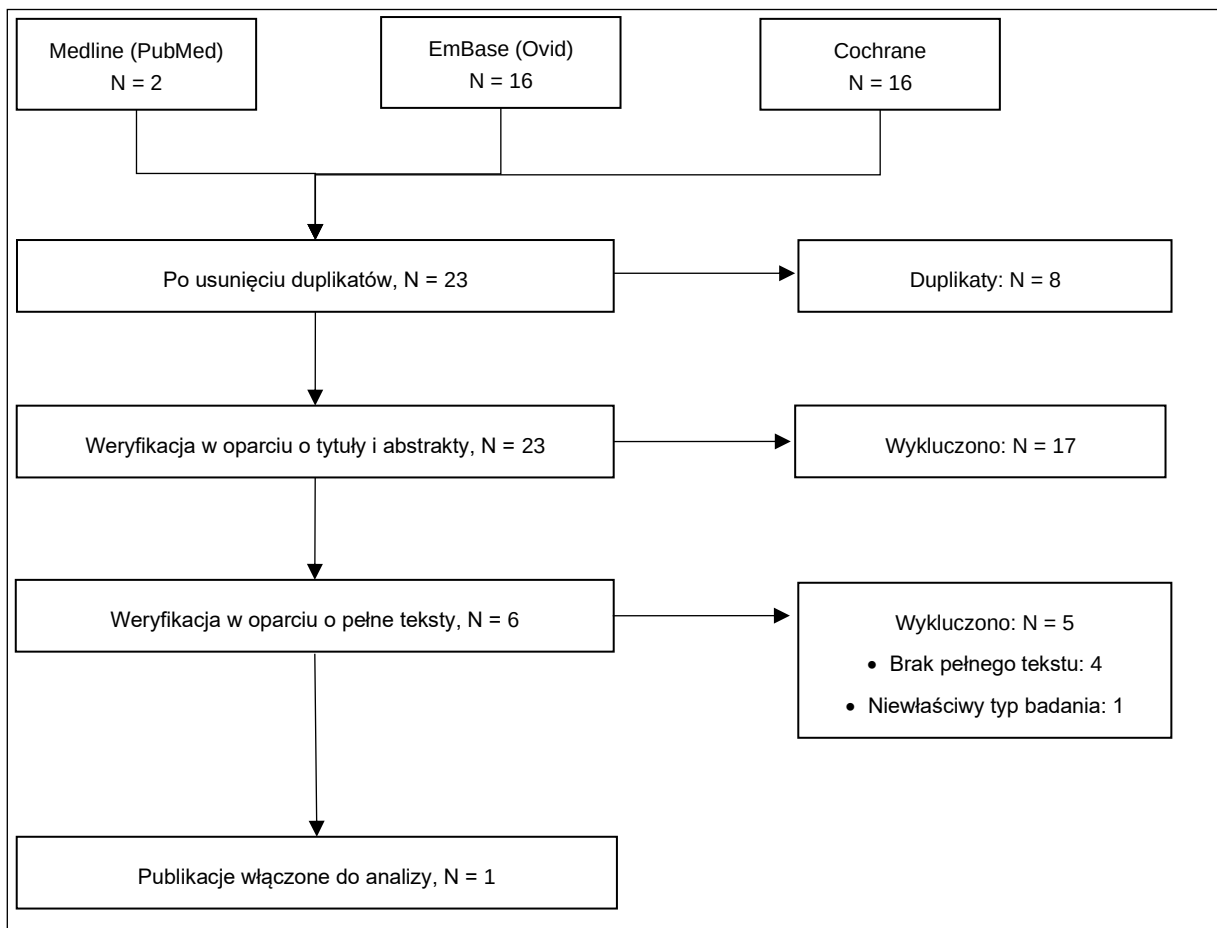
Tabela 41. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Vyloy w bazie Embase *via* Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af	2 434 017
#2	randomized controlled trial.af	1 157 339
#3	clinical trials.af	556 866
#4	1 or 2 or 3	2 823 892
#5	(Vyloy or zolbetuximab or IMAB362).af	289
#6	(Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma or gastric adenocarcinoma or GEJ adenocarcinoma or gastric GEJ adenocarcinoma).mp	15 279
#7	(advance* or locally advance* unresectable or metastatic or metasta*).mp	2 609 284
#8	4 and 5 and 6 and 7	47
#9	HER2 Negative OR HER2 OR HER2 negativ*	10 961

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	Claudin 18.2 Positive OR CLDN 18.2 OR CLDN 18.2 positiv* OR expression CLDN OR expression claudin 18.2	10 744
#11	8 and 9 and 10	3
#12	8 and 10	16

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 13. Diagram selekcji publikacji

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

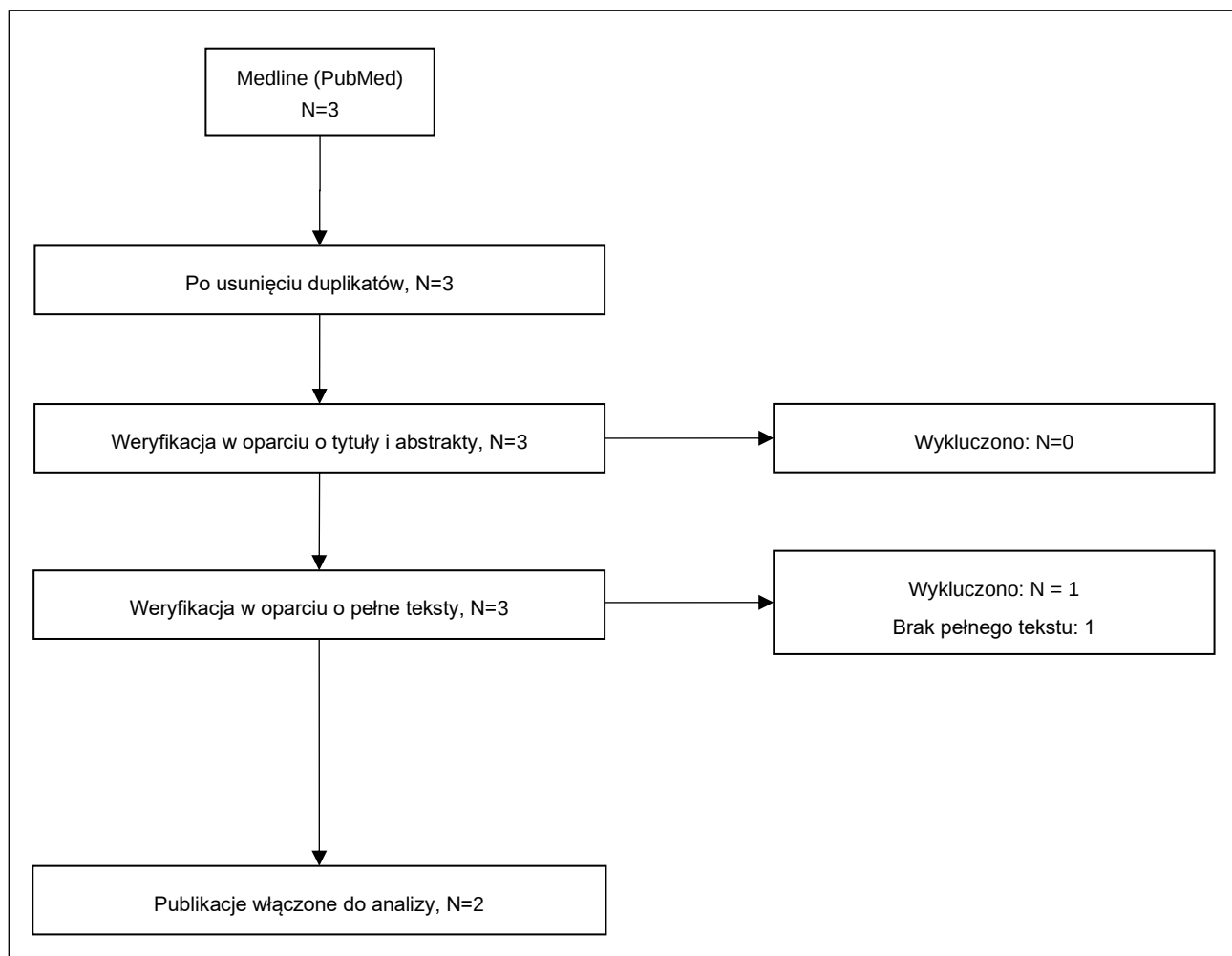
11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 42. Strategia wyszukiwania analiz HTA (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 865 353
#2	Zolbetuximab OR Vyloy	98
#3	(#1) AND (#2)	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji analiz HTA



Rysunek 14. Diagram selekcji publikacji

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.